MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Cu titlu de manuscris
CZU: 618.33 – 073.43

Fuior-Bulhac Liliana

EVALUAREA ECOGRAFICĂ A RETARDULUI DE CREŞTERE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI

324.01. – Radiologie şi imagistică medicală
Teză de doctor în ştiinţe medicale

Conducător ştiinţific: **Rotaru Natalia**
doctor habilitat în şt. medicale,
profesor universitar

Consultant ştiinţific: **Cerneţchi Olga**
doctor habilitat în şt. medicale,
profesor universitar

Autor: **Fuior-Bulhac Liliana**

CHIŞINĂU, 2015

© Fuior-Bulhac Liliana, 2015

CUPRINS

ADNOTĂRI(l. română, rusă, engleză)…….. 5
LISTA ABREVIERILOR…… 8
INTRODUCERE……..... 9
1. PROBLEMA RETARDULUI DE CREŞTERE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI LA ETAPA CONTEMPORANĂ: ASPECTE ECOGRAFICE..... 16
1.1. Aspecte generale ale retardul de creştere intrauterină a fătului..... 16
1.2. Importanţa valorilor indicatorilor fetometrici, placentografiei şi volumului lichidului amniotic în evaluarea retardului de creştere intrauterină a fătului..... 23
1.3. Dopplerografia în evaluarea retardului de creştere intrauterină a fătului..... 27
1.4. Concluzii la capitolul 1..... 40
2. MATERIALE ŞI METODE …….... 42
2.1. Organizarea cercetării..... 42
2.2. Metode clinice şi paraclinice de investigare..... 44
2.3. Caracteristica general a loturilor de cercetare..... 51
2.4. Metode de analiză statistică a datelor obţinute..... 55
2.5. Concluzii la capitolul 2……... 59
3. ROLUL PARAMETRILOR ECOGRAFICI ÎN APRECIEREA RETARDULUI DE CREŞTERE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI……. 60
3.1. Evaluarea masei estimative fetale în retardul de creştere intrauterină a fătului……. 60
3.2. Valoarea fetometriei în prognozarea retardului de creştere intrauterină a fătului..... 64
3.3. Influenţa gradului de deficit al masei fetale asupra rezultatelor perinatale..... 68
3.4. Valoarea volumului lichidului amniotic în evaluarea retardului de creştere intrauterină a fătului..... 76
3.5. Concluzii la capitolul 3……... 78
4. **PARTICULARITĂŢILE FLUXURILOR DOPPLEROGRAFICE ALE SISTEMULUI MATERNO–FETAL ÎN APRECIEREA STĂRII FUNCŢIONALE A FĂTULUI ÎN RETARDUL DE CREŞTERE INTRAUTERINĂ**..... 80
4.1. Importanţa valorilor velocimetrice ale fluxurilor dopplerografice în sistemul materno-fetal pentru evaluarea retardului de creştere intrauterină a fătului..... 80
4.2. Rolul fluxurilor dopplerografice în artera cerebrală medie în evaluarea fetuşilor cu retard de creştere intrauterină ……..…… 92
4.3. Importanţa de prognostic a fluxurilor velocimetrice în ductul venos în retardul de creştere intrauterină a fătului..... 102
4.4. Concluzii la capitolul 4……... 109
5. PARTICULARITĂŢI MORFOLOGICE ALE COMPLEXULUI PLACENTAR ÎN RETARDUL DE CREŞTERE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI. EVALUAREA CORELAŢIILOR CIRCULATORII MORFOPATOLOGICE ŞI DOPPLEROGRAFICE..... 111
5.1. Aprecierea caracterului modificărilor macro- şi microscopice ale anexelor fetale în retardul de creştere intrauterină..... 111
5.2. Evaluarea corelaţiei statistice dintre modificările morfologice la nivelul placentei cu rezultatele biometriei fetale şi dopplerografiei circuitului materno-fetal în retardul de creştere intrauterină a fătului..... 117
5.3. Concluzii la capitolul 5..... 124

CONCLUZII GENERALE ŞI RECOMANDĂRI PRACTICE…….. 126
BIBLIOGRAFIE…….. 128
ANEXE…….. 144
Anexa 1. Chestionarul…… 144
Anexa 2. Valorile parametrilor fetometrici în funcţie de vârsta gestaţională în loturile comparate..... 147
Anexa 3.
A3.1 Importanţa diverşilor parametri statistici pentru prognozarea retardului de creştere intrauterină a fătului în funcţie de valorile indicatorilor fetometrici şi vârsta gestaţională..... 148
.
A3.2 Corelaţia dintre indicatorilor statistici al circumferinței abdomenului şi vârsta gestaţională în prognozarea retardului de creştere intrauterină a fătului..... 148
Anexa 4. Influenţa deficitului de masă de diferit grad asupra scorului Apgar..... 149
Anexa 5. Media parametrilor velocimetrici în artera ombilicală în funcţie de vârsta gestaţională..... 150
.
Anexa 6 Valoarea indicatorilor velocimetrici în artera cerebrală medie în dependenţă de vârsta gestaţională..... 151
Anexa 7. Corelarea indicatorilor velocimetrici patologici pe artera cerebrală medie cu gradul de insuficienţă circulatorie diagnosticată prenatal..... 152
Anexa 8. Modificările macro- şi microscopice ale anexelor fetale în retardul de creştere intrauterină……..... 153
Anexa 9. Acte de implementare..... 164
Anexa 10. Cazuri clinice..... 166
Declaraţia privind asumarea răspunderii..... 174
CV- ul autorului..... 175

ADNOTARE

Fuior-Bulhac Liliana. **„Evaluarea ecografică a retardului de creştere intrauterină a fătului”**. Teza de doctor în ştiinţe medicale, Chişinău, 2015. Teza constă din: introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 190 de surse, 127 de pagini text de bază, 24 de tabele, 46 de figuri, 10 anexe. Rezultatele obţinute sunt publicate în 19 lucrări ştiinţifice.

Cuvinte-cheie : RCIU a fătului, ecografia fetală, dopplerografia fetală, morfopatologia în RCIU.

Domeniul de studiu: medicina.

Scopul studiului: Evaluarea posibilităţilor examenului ecografic, inclusiv dopplerografia circuitului materno-fetal, în aprecierea stării funcţionale a fetuşilor cu RCIU pentru ameliorarea diagnosticului prenatal şi optimizarea conduitei obstetricale.

Obiectivele studiului: Stabilirea parametrilor ecografici şi dopplerografici eficienţi în diagnosticarea retardului de creştere intrauterină a fătului în baza cărora va fi posibilă optimizarea conduitei obstetricale şi prognozarea gradului de avansare a procesului patologic; elaborarea algoritmului de conduită ecografică la pacientele cu RCIU a fătului; stabilirea corelaţiei dintre schimbările morfologice ale placentei şi modificările ultrasonografice în RCIU.

Noutatea şi originalitatea ştiinţifică: În premieră în RM au fost stabiliţi markerii ecografici şi dopplerografici discriminanţi în diagnosticarea RCIU şi a fost apreciat gradul de modificare intrauterină a lor. Rezultatele examinărilor eco-doppler şi ale histologiei placentare au permis elaborarea unui algoritm de conduită ecografică a fetuşilor cu RCIU a fătului ce va permite optimizarea conduitei obstetricale şi ameliorarea indicatorilor perinatali.

Problema ştiinţifică soluţionată a constat în elucidarea particularităţilor ecografice şi morfologice în studiul RCIU a fătului, care au contribuit la elaborarea unui algoritm de identificare şi monitorizare ecografică prenatală a fetuşilor cu RCIU, pentru ameliorarea indicatorilor obstetricali şi neonatali.

Semnificaţia teoretică: Rezultatele studiului reprezintă un suport important pentru ameliorarea conduitei ecografice şi obstetricale a fetuşilor cu RCIU în scopul îmbunătăţirii rezultatelor perinatale.

Valoarea aplicativă a lucrării: În baza studiului a fost elaborat algoritmul de monitorizare ecografică a fetuşilor cu RCIU pentru optimizarea indicatorilor obstetricali şi neonatali.

Implementarea rezultatelor ştiinţifice: Rezultatele cercetării au fost implementate în activitatea specialiştilor IMSP IM şi C pentru optimizarea managementului pacientelor cu RCIU a fătului şi utilizate în procesul de instruire a medicilor imagişti sonografişti şi obstetricieni.

SUMMARY

Fuior-Bulhac Liliana. **„Ultrasound assessment of the intrauterine growth restriction”**. PhD thesis in medicine, Chisinau, 2015. The thesis includes introduction, five chapters, general conclusions, recommendations, bibliography with 190 references, 127 pages of the basic text, 24 tables, 46 figures and 10 annexes. The results of the research are presented in 19 scientific publications.

Keywords: IUGR, fetal ultrasound, fetal Doppler, morphology results in IUGR.

Research area: medicine.

Aim of the study: to assess advantages and possibilities of the fetal ultrasound and fetal Doppler in evaluation of fetal functional condition in IUGR in order to raise the effectiveness of prenatal diagnosis and to improve the obstetrical management.

Objectives: to establish ecographic and Doppler parameters useful in diagnosing intrauterine growth restriction, will improve the management of IUGR cases and will be as predictive factors for diseases progress; to elaborate a ultrasound examination algorhythm for patients diagnosed with fetal IUGR; to reveal a correlation between morphologic changes of the placenta and ultrasound abnormalities in IUGR cases.

Novelty and scientific originality: new efficient ultrasound and Doppler markers for intrauterine growth restriction were revealed and the degree of intrauterine changes of those was established. Results of the Doppler examination and placental biopsy allowed the development of an algorithm for IUGR screening and monitoring of the fetus, also it helps to determine the optimal timing of initiation of birth, both having a major impact on perinatal indicators.

Scientific problem solved in the respective field: the study revealed ultrasound and morphological peculiarities in fetus with IUGR, that contributed to the development of an algorithm for IUGR screening and monitoring of the fetus with IUGR in order to improve obstetrical and neonatal indicators.

The theoretical significance of the study: results of the study represent an methodological support to improve the ultrasound and obstetrical management for better perinatal outcomes.

Applicative value of the study. Based on the study results an algorithm of ultrasound screening and monitoring of the fetus with IUGR was established, in order to improve obstetrical and neonatal indicators.

Scientific results are implemented in the activity of specialists from the Research Institute for Maternal and Child Healthcare and provide a methodological support for the comprehensive management of patients with IUGR, and for training in the field of ecography and obstetrics.

РЕЗЮМЕ

Фуйор-Булхак Лилиана. **„Ультразвуковая оценка задержки внутриутробного развития плода"**. Диссертация на степень кандидата медицинских наук, Кишинев, 2015. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, практических рекомендаций, библиографии из 190 названий, 127 страниц основного текста, 24 таблиц, 46 рисунка, 10 приложений. Результаты исследования опубликованы в 19 научных работах.

Ключевые слова: ЗВРП, УЗИ плода, допплерография плода, патоморфология в ЗВРП.

Область исследования: медицина.

Цель исследования: Рассмотреть возможности УЗИ и допплерографии плацентарно-фетального кровотока в оценке функционального состояния плода при ЗВРП для повышения эффективности пренатальной диагностики и акушерской тактики.

Цели работы: Установление эффективных ультразвуковых и допплерографических показателей в диагностике ЗВРП, для оптимизации акушерской тактики и определения степени эволюции патологического процесса; разработка алгоритма эхографической тактики у пациенток с ЗВРП; установление корреляции между морфологическими изменениями в плаценте и эхографическими изменениями при ЗВРП.

Научная новизна: Впервые в РМ были выявленны эффективные ультразвуковые маркеры ЗВРП и определены степени их нарушения. На основании УЗИ и допплерографии, а также данных плацентарной гистологии удалось разработать и внедрить алгоритм скриннинга и мониторизации ЗВРП, а также определить оптимальные сроки родоразрешения, которые имеют решающее влияние на показатели перинатальной заболеваемости и смертности.

Научная значимость состояла в определении ультразвуковых и морфологических особенностей при ЗВРП, изучение их роли в оптимизации диагностики данной патологии и акушерской тактики, благодаря которым был разработан алгоритм ультразвукового мониторинга ЗВРП.

Теоретическая значимость: Результаты исследования позволят оптимизировать ультразвуковую и акушерскую тактику, для улучшения перинатальных исходов.

Практическая ценность работы: В результате исследования был разработан алгоритм ультразвукового мониторинга плодов с ЗВРП для оптимизации перинатальных исходов.

Внедрение научных результатов: Результаты исследования внедрены в практику специалистов Центра Матери и Ребёнка и использованы в процессе повышения квалификации акушеров и специалистов ультразвуковой диагностики.

LISTA ABREVIERILOR

ACM — artera cerebrală medie

AM — acidoză metabolică

AOA — anamnestic obstetrical agravat

AU — artera uterină

AO — artera ombilicală

BMH — boala membranelor hialinice

CA — circumferința abdomenului

CC — circumferința craniului

DV — ductul venos

EAB – echilibrul acido-bazic

EUN — enterocolita ulcero-necrotică

FL — lungimea femurului

FNN — fiziologie a nou-născuților

HTA — hipertensiune arterială

HUP — hemodinamica utero-placentară

IC — insufucienţa circulatorie

IÎ — intervalul de încredere

LA — lichidul amniotic

MEF — masa estimativă fetală

OC — operaţie cezariană

PI — indicele pulsatil

RA — riscul atribuabil

RCIU — retardul de creştere intrauterină

RCP — raportul cerebro–placentar

RI — indice de rezistenţă

RP — riscul probabil

RP(–) — raportul de probabilitate negativ

RP(+) — raportul de probabilitate pozitiv

RPPA — ruperea prematură a pungii amniotice

RTI — reanimare şi terapie intensivă

SDR — sindromul detresei respiratorii

Se — sensibilitatea

SNC — sistemul nervos central

Sp — specificitatea

VG – vârsta gestațională

VPN — valoarea predictiv negativă

VPP — valoarea predictiv pozitivă

ЗВРП — задержка внутриутробного развития плода

УЗИ — ультразвуковое исследование

IUGR — intrauterin growth restriction

US — ultrasound

INTRODUCERE

Actualitatea şi importanţa temei abordate

Retardul de creştere intrauterină a fătului reprezintă o problemă complexă pentru multiple specialităţi cum ar fi imagistica medicală, obstetrica şi neonatologia. Conform ultimelor date din literatură, această patologie se întâlneşte în 10-15% din sarcini [59]. În urma unui audit perinatal efectuat în Republica Moldova s-a constatat că RCIU a fătului ocupă primul loc în cauzele mortalităţii antenatale în Republica Moldova [27], constituind 19,8% din cazuri iar între cauzele mortalităţii neonatale precoce – 6,6% din cazuri [30]. Totodată, conform altui studiu efectuat în Institutul Mamei şi Copilului din Republica Moldova, mortalitatea perinatală în RCIU a fătului a constituit 68,77‰ [29]. Patologia respectivă reprezintă un diagnostic complex stabilit antenatal, dar uneori unii dintre aceşti fetuşi, în special acei care nu au fost examinaţi pe parcursul sarcinii, pot fi detectaţi ca patologici doar după naştere. Pentru ecografişti, obstetricieni şi neonatologi este extrem de important să recunoască fătul cu RCIU a fătului deoarece această stare fetală este asociată cu morbiditatea şi mortalitatea perinatală semnificativă. Una dintre sarcinile de bază ale protecției sănătății mamei și copilului este reducerea morbidității perinatale și a mortalității. În structura morbidității perinatale, primul loc îl ocupă hipoxia intrauterină, constituind 44,4%-56,2% [47], ce apare deseori ca o consecință a retardului de creştere intrauterină a fătului (RCIU) și induce multiple dereglări neurologice la nou-născuți, se rasfrânge negativ asupra dezvoltării ulterioare a lor şi reprezintă un factor de risc în dezvoltarea sindromului detresei respiratorii (SDR) [166]. Totodată, pe lângă apariția modificărilor neurologice la copiii care au suportat hipoxie intrauterină cronică, se observă și schimbări somatice: dereglări la nivelul sistemului cardiovascular, tractului gastrointestinal și al altor organe [34].

RCIU a fătului reprezintă o condiție în care fătul nu este în stare să-și atingă potențialul său de creştere determinat genetic. Această definiție din start exclude fetuşii care sunt mici pentru vârsta gestațională, dar nu sunt patologic mici. RCIU a fătului este definit ultrasonografic în cazul în care valoarea MEF este sub percentila a 10-a pentru vârsta gestațională [74].

Conform Colegiului American de Obstetrică şi Ginecologie, RCIU a fătului reprezintă una dintre problemele comune şi complexe ale obstetricii moderne [59]. Această constatare se datorează atât multiplelor definiții, unei rate scăzute de depistare a patologiei, posibilităților reduse de prevenție şi tratament, multiplelor patologii asociate cât şi morbidității şi mortalității sporite în urma patologie date. De mult timp este cunoscut faptul că dezvoltarea nou-născutului poate fi dereglată ca urmare a creşterii şi dezvoltării insuficiente a lui în perioada intranatală.

Progresele din domeniul obstetricii şi neonatologiei au îmbunătățit foarte mult posibilitățile de diagnostic prenatal al feților cu întârziere în creşterea intrauterină, precum şi posibilitățile de îngrijire şi tratament postnatal specifice acestei categorii de nou-născuți. Diagnosticul oportun, conduita obstetricală adecvată şi supravegherea corectă în perioada neonatală permit micşorarea cazurilor de deces şi ameliorarea prognosticului de supraviețuire pentru copil pe termen îndelungat. Odată cu apariția, în ultimii 30 de ani, a metodelor ultrasonografice de examinare, în obstetrică a apărut posibilitatea de a depista antenatal fetuşii care după dimensiuni diferă de cei normali. Identificarea acestor fetuşi are o importanță majoră, pentru că rata mortalității lor este de 10 ori mai mare decât la fetuşii normali [187].

În şirul metodelor existente, ultrasonografia Doppler este o metodă neinvazivă de studiu a hemodinamicii fetale [7]. Ea permite stabilirea starii funcționale a fătului în trimestrul II de sarcină, fiind o metodă costeficientă şi inofensivă de examinare, care se utilizează pe larg în practica cotidiană pentru aprecierea stării funcționale fetale. În literatura contemporană de specialitate, datele referitoare la studiul hemodinamicii fetale sunt contradictorii, nu este suficient studiat caracterul şi consecutivitatea schimbărilor hemodinamice ale fătului în RCIU, nu este pe deplin reflectată valoarea diagnostică a modificărilor circulatorii în aprecierea prognosticului perinatal. Investigarea arterelor uterine şi ombilicale, a arterei cerebrale medii, a sistemului venos oferă informație referitor la perfuzia circulației utero-placentare şi feto-placentare. Astfel, prin studiul Doppler al anumitor organe fetale pot fi depistate modificările hemodinamice care apar ca răspuns la hipoxemia fetală, iar cunoaşterea succesivității schimbărilor indicatorilor vasculari arteriali şi venoşi este utilă în monitorizarea stării intrauterine a fătului. Studiul hemodinamicii fetale permite de a aprecia într-un timp scurt şi neinvaziv caracterul dereglărilor hemodinamice, de a încerca prognosticul pentru perioada perinatală [186].

Totodată, criterii certe pentru diagnosticul şi prognoza RCIU a fătului până în prezent nu sunt elaborate, iar în dopplerografie, conform datelor diverşilor cercetători, sensibilitatea, specificitatea, valoarea de prognostic pozitivă sau negativă a rezultatelor obținute variază într-un diapazon foarte larg. Aceasta impune necesitatea studierii tuturor parametrilor fetometrici şi dopplerografici, cercetarea caracterului schimbărilor la nivelul circulației placentare, succesiunea modificărilor ce apar în RCIU a fătului şi valoarea lor de prognostic pentru nou-născut [73]. De rând cu cele menţionate, nu întotdeauna se iau în considerare şi particularitățile antropologice ale regiunii. Astfel, prevederile actuale ale managementului clinic al RCIU a fătului impun stabilirea

unui diagnostic exact al cazurilor cu retard de creştere intrauterină a fătului, selectarea metodei celei mai eficiente de supraveghere şi optimizare a termenului de finalizare a sarcinii.

Scopul studiului

Evaluarea posibilităţilor examenului ecografic, inclusiv dopplerografia circuitului materno-fetal, în aprecierea stării funcţionale a fetuşilor cu RCIU pentru ameliorarea diagnosticului prenatal şi optimizarea conduitei obstetricale.

Obiectivele studiului

1. Aprecierea valorii statistice a parametrilor ecografici: biometria fetală, indicele amniotic, masa estimativă fetală şi corelarea lor în diagnosticul şi evaluarea retardului de creştere intrauterină a fătului.
2. Stabilirea modificărilor corelaţionale a parametrilor dopplerografici în vasele circuitului materno-fetal.
3. Determinarea stării funcţionale fetale prin evaluarea modificărilor indicatorilor biometrici şi velocimetrici ai sistemului arterial şi celui venos al circuitului materno-fetal în RCIU a fătului.
4. Stabilirea interdependenţei dintre schimbările morfologice ale placentei şi modificările ecografice şi dopplerografice fetale în RCIU a fătului.
5. Elaborarea unui algoritm de conduită ecografică, inclusiv dopplerografică, la pacientele diagnosticate cu RCIU a fătului.

Noutatea ştiinţifică a rezultatelor obţinute

În premieră, pentru RM, au fost determinaţi markerii ecografici (circumferinţa abdomenului (CA) şi masa estimativă fetală (MEF)) şi dopplerografici (indicatorii velocimetrici în vasele circuitului materno-fetal), imperativi în depistarea RCIU. A fost elucidată importanţa studiului velocimetric pe artera cerebrală medie (ACM) şi ductului venos (DV) în evaluarea stării fătului în caz de RCIU. S-a stabilit că morbiditatea şi mortalitatea neonatală în RCIU este în corelare directă cu gradul insuficienţei circulatorii şi cu deficitul de masă corporală. A fost elaborat un algoritm de conduită ecografică a fetuşilor cu RCIU, ce va permite optimizarea conduitei obstetricale şi ameliorarea indicatorilor perinatali. A fost stabilit că depistarea dopplerografică oportună a insuficienţei circulatorii placentare reprezintă markerul modificărilor lezionale placentare. S-a constatat instalarea insuficienţei circulatorii placentare localizată cu predilecţie în corionul vilar şi în spaţiul intervilos, determinată de modificările fluxului sangvin în zona utero-placentară, responsabilă de leziunile placentare diagnosticate. A fost demonstrat, în premieră, că

aspectele morfopatologice în progresarea disfuncției feto-placentare sunt determinate de instalarea dereglărilor circulatorii în vasele vilozităților trunculare asociate cu cele de la nivelul plăcii corioamnionale şi în vasele arteriale ombilicale. A fost demonstrat că modificările morfologice placentare pot fi suspectate la examenul dopplerografic, corelația dintre ele fiind una directă.

Problema ştiințifică soluționată a constat în elucidarea particularităților ecografice şi morfologice în studiul RCIU a fătului, care au contribuit la elaborarea unui algoritm de identificare şi monitorizare ecografică prenatală a fetuşilor cu RCIU, pentru ameliorarea indicatorilor obstetricali şi neonatali.

Importanța teoretică şi valoarea aplicativă a lucrării

- Metodologia examenului ecografic propusă, inclusiv dopplerografia circuitului materno-fetal, prezintă o semnificație şi informativitate înaltă în diagnosticul RCIU a fătului, care oferă posibilitatea monitorizării stării fetale intrauterine şi stabilirea momentului oportun de naştere.
- A fost stabilită succesiunea deteriorării fluxurilor dopplerografice pe vasele circuitului materno-fetal în hemodinamică fetuşilor cu RCIU.
- Au fost relevate modificările parametrilor ecografici şi a gradului de afectare ale fluxurilor velocimetrice Doppler pe diverse vase ale circuitului materno-fetal în funcție de schimbările morfologice din țesutul placentar.
- În baza rezultatelor obținute a fost elaborat algoritmul de monitorizare ecografică a fetuşilor cu RCIU, care permite elaborarea unei conduite obstetricale optime ce va ameliora indicatorii obstetricali şi neonatali.

Aprobarea rezultatelor

Cercetările ştiințifice efectuate în cadrul structurării tezei de doctorat au fost prezentate la diferite foruri ştiințifice naționale şi internaționale: Seminarul republican „Teme actuale în diagnosticul ultrasonografic”, organizat de Societatea de Ultrasonografie în Medicină şi Biologie (SUMB) din Republica Moldova (Chişinău, 2011); Conferința a IV-a de medicină perinatală cu participare internațională (Chişinău, 2011); Congresul III al medicilor-imagişti din RM cu participare internațională (Chişinău, 2012); Conferința anuală a colaboratorilor şi studenților USMF „Nicolae Testemițanu” (Chişinău, 2012); European congress of Radiology (Vienna, 2012); al 2-lea Congres al Societății Române de Ecografie în Obstetrică (Iaşi, 2014); Conferința

Naţională: „Strategia optimizării sistemului perinatal şi asistenţei mamei-copilului în Republica Moldova" (Chişinău, 2014).

Teza a fost examinată şi aprobată în şedinţa catedrei Radiologie şi imagistică a USMF „Nicolae Testemiţanu" (proces-verbal nr. 5 din 10.06.2014) şi în cadrul Seminarului Ştiinţific de Profil ad – hoc al USMF „Nicolae Testemiţanu", specialitatea 324.01 - Radiologie şi imagistică medicală, procesul – verbal nr.1 din 29.10.2014.

Publicaţii la tema tezei

Rezultatele obţinute sunt publicate în 19 lucrări ştiinţifice, inclusiv 10 articole în reviste ştiinţifice recenzate (6 fără coautori) şi 8 teze la conferinţe ştiinţifice internaţionale şi cu participare internaţională. Aspecte, ce ţin de diagnosticul ecografic al RCIU a fătului, au fost expuse în manualul „Ecografia în obstetrică: Noţiuni generale", V. Cotorcea, Liliana Fuior-Bulhac, elaborat în cadrul proiectului moldo-elveţian „Modernizarea sistemului perinatologic în Republica Moldova", faza a 2-a (2008-2011).

Sumarul compartimentelor tezei

Teza constă din: introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 190 de surse, 127 de pagini text de bază, 24 de tabele, 46 de figuri, 10 anexe.

Partea introductivă a tezei de doctor în medicină este realizată tradiţional şi include următoarele: actualitatea temei, situaţia în domeniul de cercetare ştiinţifică, scopul şi obiectivele cercetării ştiinţifice efectuate, metodologia studiului ştiinţific. În continuare, în compartimente separate, sunt evidenţiate noutatea studiului ştiinţific, importanţa teoretică şi valoarea aplicativă a lucrării, structura tezei, aprobarea rezultatelor studiului clinic.

În ***Capitolul 1*** este prezentată revista literaturii contemporane de specialitate, fiind utilizate surse bibliografice, selectate din literatura autohtonă şi internaţională. Studiul bibliografic efectuat reflectă datele despre factorii etiologici şi patogenetici implicaţi în retardul de creştere intrauterină a fătului, importanţa valorilor indicatorilor fetometrici în evaluarea acestor cazuri, rolul placentografiei şi aprecierii volumului luchidului amniotic în cazurile asociate cu retard de creştere intrauterină a fătului şi rolul dopplerografiei circuitului materno-fetal pentru aprecierea stării intrauterine a fătului.

În ***Capitolul 2*** se discută materialul şi metodele de cercetare, în mod special fiind elucidate particularităţile ecografice la pacientele ai căror fetuşi au fost diagnosticaţi cu retard de creştere intrauterină. Pacientele au fost înrolate în studiu pe baza clinică a IMSP Institutul Mamei şi

Copilului, oraşul Chişinău, RM. În total au fost analizate 227 de cazuri ale gravidelor cu diferită vârstă gestațională, care au avut naşteri premature. Dintre acestea 111 cazuri, care au constituit lotul de bază, au fost asociate cu RCIU a fătului fără anomalii de dezvoltare incompatibile cu viață şi 116 cazuri au prezentat gravide la care nu s-a constatat RCIU a fătului, acestea constituind lotul de control, în perioada anilor 2010-2013. În cadrul cercetării ştiințifice am utilizat atât întreaga gamă de metode de diagnostic clinice, de laborator, ecografice şi dopplerografice, cât şi examenul histopatologic al structurilor placentei obținute la naştere. Am utilizat programele de statistică Excel, SPSS 16 şi Statistica 7 la analiza datelor ştiințifice acumulate. În studiul statistic am folosit metodele statisticii generale, t-Student, ANOVA, studiul corelațional (metoda Spearman) şi analiza importanței diferitor factori.

Capitolul 3 este consacrat studiului diverşilor parametri ecografici în aprecierea retardului de creştere intrauterină a fătului. Compartimentele distincte ale acestui capitol reflectă cazuistica personală şi includ studiul MEF în cazurile RCIU a fătului şi rolul acesteia în stabilirea corectă a diagnosticului, a rolului biometriei fetale în prognozarea RCIU a fătului; au fost studiate posibilitățile de prognozare a rezultatelor perinatale după datele ecografice, de asemenea, fiind elucidată importanța aprecierii volumului lichidului amniotic în evaluarea RCIU a fătului; la fel, au fost cercetate rezultatele perinatale în funcție de diverse valori ecografice calculate.

În ***Capitolul 4*** am evaluat abordările actuale ale particularităților fluxurilor dopplerografice arteriale şi venoase ale sistemului materno-placento-fetal în aprecierea stării funcționale a fătului în RCIU. A fost demonstrată importanța valorilor velocimetrice ale fluxurilor dopplerografice în sistemul materno-fetal şi, în special, a indicatorilor dopplerografici ai circuitului materno-placento-fetal în funcție de gradul insuficienței circulatorii; au fost apreciate rezultatele perinatale ale nou-născuților cu retard de creştere intrauterină a fătului în funcție de gradul insuficienței circulatorii, rolul studiului fluxurilor dopplerografice în arterele uterine, cerebrală medie în evaluarea fetuşilor cu retard de creştere intrauterină a fătului şi particularitățile modificărilor diverşilor parametri dopplerografici în aceste vase. A fost studiată corelarea volumului lichidului amniotic şi masei estimative fetale cu parametrii dopplerografici înregistrați pe artera cerebrală medie, precum şi rezultatele perinatale la nou-născuții cu diverse modificări ale curbei velocimetrice în această arteră. Concomitent s-a demonstrat importanţa prognosticului al fluxurilor velocimetrice în ductul venos fetal în cazurile prezenței retardului de creştere intrauterină a fătului.

Capitolul 5 a fost în totalitate consacrat studiului ecografic şi celui morfologic al placentei. Acest capitol încheie lucrarea ştiințifică prezentată pentru susținere şi cuprinde încercarea de a

face o corelație între modificările ecografice şi dopplerografice, în special ale diverselor grade de deficit de masă şi dereglare a circulației fetale, cu modificările structurale morfologice la nivelul placentei. Prezentarea este efectuată în baza cazurilor clinice concrete, studiate pe parcursul perioadei de selectare a pacienților.

Compartimentele Concluzii generale şi Recomandări practice sintetizează rezultatele principale ale studiului şi prezintă recomandări concrete, orientate spre ameliorarea rezultatelor managementului gravidelor diagnosticate cu retard de creştere intrauterină a fătului.

1. PROBLEMA RETARDULUI DE CREŞTERE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI LA ETAPA CONTEMPORANĂ: ASPECTE ECOGRAFICE

1.1. Aspecte generale ale retardul de creştere intrauterină a fătului

Retardul de creştere intrauterină se mai întâlneşte sub denumirea de restricţie de creştere intrauterină a fătului, şi reprezintă o problemă importantă de sănătate publică atât în cele industrial dezvoltate, cât şi în ţările în curs de dezvoltare, alcătuind în medie 10-15% din sarcini[59]. RCIU a fătului constituie a 3-a cauză de mortalitate perinatală după prematuritate şi malformaţii congenitale, fiind de 4-8 ori mai mare decât în sarcina fiziologică. Literatura de specialitate dispune de argumente indubitabile referitor la influenţa decisivă a retardului fetal asupra nivelului morbidităţii nou-născutului şi în special a adolescentului şi adultului născut cu masa mai mică decât cea preconizată [18].

În baza numeroaselor cercetări, se consideră că incidenţa RCIU a fătului constituie 3-30% din cazuri, manifestându-se în ţările dezvoltate în 3-7% din cazuri, iar în ţările în curs de dezvoltare, până la 24-30% din cazuri [28, 190]. Conform datelor altor cercetători [16, 22], în mun. Chişinău a fost raportată incidenţa de 3,19±1,013% în anul 1993; 5,5±0,055% din cazuri în anul 2002, fiind observată o creştere vizibilă a incidenţei RCIU a fătului între anii 2003-2006 în medie până la 6,3±0,063% din cazuri, cu menţinerea acesteia la un nivel stabil crescut.

Conform datelor U.N.I.C.E.F. (2000), anual în lume se nasc 18 mln. copii cu masa corpului mică, 60-80% din cazuri revenind mortalităţii neonatale. După datele lui Stratulat P. şi coaut. (2005) [28], în Republica Moldova în anul 2005 s-au născut 4,8% copii cu RCIU, pe seama cărora au revenit peste 50% din decesele neonatale precoce. Autorii relatează faptul că un copil născut la termen cu RCIU are o probabilitate de deces de 2-3 ori mai mare decât cel normoponderal. Mortalitatea intranatală este de 2 ori mai frecventă la copiii cu 15-25% sub greutatea medie pentru vârsta de gestaţie corespunzătoare şi de 5 ori mai frecventă la cei cu greutatea sub percentila a 5-a, ei având o şansă de supravieţuire în doar 50% din cazuri [91].

Din asemenea considerente, creşterea intrauterină a fătului şi tulburările acesteia reprezintă o preocupare de importanţă majoră a obstetricii moderne, constituind tema numeroaselor cercetări şi publicaţii, iar ponderea la naştere este cel mai semnificativ parametru al indicatorilor perinatali [18], Gravitatea RCIU a fătului derivă atât din dificultăţile de diagnostic, cât şi din posibilităţile terapeutice limitate, care de cele mai multe ori se aplică tardiv, incomplet şi insuficient [21]. În această ordine de idei, un moment important în RCIU a fătului este diagnosticarea minuţioasă la o VG precoce în scopul îmbunătăţirii indicatorilor perinatali. Există multiple definiţii şi

terminologii pentru RCIU a fătului, dar conform AGOC şi RCOG s-a adoptat ca definiţie pentru patologia respectivă Masa Estimativă Fetală sub percentila a 10-a [59, 165].

Morbiditatea şi mortalitatea perinatală sporesc semnificativ în cazul depistării unei valori a MEF sub percentila a 10-a. După prematuritate, RCIU a fătului reprezintă a doua cauză a mortalităţii perinatale. Fetuşii cu RCIU au o probabilitate de deces intrauterin de 5-6 ori mai înaltă, reprezentând de la 23% până la 65% din numărul copii născuţi morţi [83]. Diagnosticul corect şi oportun al retardului fetal este imperativ prin incidenţa sporită printre noi-născuţii afectaţi de SDR şi de dereglărea de ritm cardiac. Naşterile premature la pacientele cu RCIU a fătului sunt însoţite de diverse complicaţii pentru nou-născuţi: hipoglicemii, hipotonii, hiperbilirubinemii, enterocolite necrozante, trombocitopenii, dificultăţi în alimentaţie, SDR [85].

Conform unor date, la 32% dintre copiii născuţi cu RCIU la vârsta de un an persistau deficienţe în dezvoltarea fizică [188]. La fel, au fost depistate diferenţe semnificative în parametrii de creştere, în dezvoltarea SNC şi IQ la copiii cu RCIU şi la cei din lotul de control [167]. Pe lângă deficienţe ale dezvoltării fizice, la aceşti copii suferă formarea funcţională a diverselor organe şi sisteme. Din cauza afectării statutului imun, pe parcursul primului an de viaţă copiii cu RCIU au predispoziţie spre infecţii respiratorii acute, infecţii intestinale, diateză exsudativă, anemie, rahitism, iar în 45% din cazuri se observă apariţia tardivă a danturii [177]. De asemenea, evidenţa pe o durată lungă a copiilor care au fost supuşi intrauterin RCIU a arătat că există o corelaţie bine definită între problemele intelectuale ale copiilor, gradul de RCIU a fătului şi dereglările hemodinamice intrauterine [35]. Concomitent, educaţia acestor copii induce costuri mari pentru familie şi societate.

Decizia de a întrerupe sarcina prematur la femeile cu fetuşi cu RCIU rămâne un subiect deschis. În lipsa efectului terapeutic, momentul de iniţiere a naşterii devine un subiect critic, iar riscul de compromitere intrauterină trebuie să fie raportat la riscul potenţial al unei prematurităţi iatrogene, care cel mai des apare la VG de 32-34 s.a. [103]. De aceea este important de a recunoaşte aceşti fetuşi, de a iniţia o monitorizare precoce antenatală şi de a potrivi momentul cel mai optimal pentru intervenţia obstetricală.

Se consideră că noţiunea de RCIU la naştere, percepe în realitate două situaţii fundamental diferite [14]. În primul caz este vorba de RDIU a fătului ce corespunde situaţiei în care fătul nu a atins potenţialul său intrinsec de creştere din cauza unei cinetici insuficiente de dezvoltare intrauterină sau a prezenţei unei anomalii de creştere, survenită în urma dereglării din sistemul feto-matern. Cea de-a doua situaţie reprezintă hipotrofia constituţională, genetic determinată, care corespunde feţilor cu o creştere în limitele normei, fără asocierea patologiei în perioada

gestațională. În practică este frecvent dificil de a face distincție între aceste două entități. Din acest considerent, „greutatea mică la naştere pentru vârsta de gestație corespunzătoare" se consideră a fi un termen mult mai clar pentru definirea acestor stări. Însă, este cert faptul că noțiunea de RCIU a fătului include nou-născuții care sunt de dimensiuni mici în raport cu cele prevăzute, în funcție de talia şi ponderea părinților, fiind caracterizat prin insuficiența ponderală în raport cu vârsta de gestație şi, în special, în raport cu talia. RCIU a fătului poate fi definit ca scăderea patologică a ratei de creştere fetală (ponderii, taliei, circumferinței craniene şi abdominale).

Au loc discuţii în jurul întrebării dacă timpul câştigat pentru făt prin menținerea lui intrauterină şi amânarea momentului de naştere este benefic pentru el sau conduce la sporirea complicațiilor perinatale, ca urmare a posibilităţii agravării stării intrauterine a fătului. În acest context, fiecare evaluare fetală are anumite scopuri: ar trebui să reflecte starea fătului, să anticipeze probabila evoluție nefastă şi să prezică cu exactitate rezultatele perinatale. O astfel de evaluare ar permite să stabilim argumentele pro şi contra în inițierea naşteri premature.

Aşadar, RCIU a fătului rămâne o problemă actuală în perinatologie. Metodele contemporane de diagnostic al acestei patologii cu utilizarea noilor parametri ecografici, optimizarea termenului şi a metodei de finisare a sarcinii pot contribui la îmbunătățirea rezultatelor perinatale şi la micşorarea ratei de morbiditate perinatală şi a mortalității la această categorie de paciente.

Etiologia RCIU este diversă, iar factorii implicați pot fi grupați în patru categorii: factori materni, placentari, fetali şi idiopatici [169]. Examinând etiologia dereglărilor stării funcționale fetale, este necesar de a lua în calcul modificările ce apar la nivelul tuturor verigilor sistemului unic funcțional mama-placenta-făt. Cauzele preplacentare sunt aprovizionarea insuficientă cu oxigen şi cu substanțe nutritive a sângelui matern sau dereglarea transportării lui în cazul multiplelor patologii extragenitale la mamă, cum ar fi anemia, patologia sistemelor cardiovascular, urinar, respirator; infecțiile şi altele [61]. La baza afecțiunilor placentare stau schimbările morfopatologice ale porțiunilor bazale şi coriale placentare – îngustarea lumenului sau ocluzia vaselor, micşorarea permeabilității membranei placentare, sclerozarea vililor terminali coriali, în combinație cu schimbarea proprietăților de agregare a trombocitelor [46]. Deficiențele postplacentare sunt prezente atunci când fătul nu consumă suficient oxigen şi substanțe nutritive, cum ar fi în boala hemolitică sau ca urmare a periclitării procesului de transportare a lui. Acestea se întâlnesc în insuficiența cardiacă determinată de multiple vicii congenitale sau patologii cardiace, de patologia cordonului ombilical ș.a.

Conform opiniei lui Медведев М.В. [44], factorii de risc pentru apariția RCIU trebuie divizați în funcție de timpul de acțiune asupra fătului în *precoce* şi *tardivi*.

În prima grupă, conform acestei clasificări, intră disfuncțiile genetice, infecțiile, factorii social-economici, casnici (alimentația insuficientă a mamei, fumatul, alcoolismul, narcomania) şi factorii ecologici (pesticidele, poluarea chimică), cât şi acțiunea unor medicamente, dacă acestea au fost administrate în trimestrul I. La grupa II de factori ce au un impact nefavorabil în a doua jumătate a perioadei de gestație se referă patologia extragenitală a mamei şi iminența de naştere prematură. Totodată, Абрамченко В.В. şi Шабалов Н.П. [33] au relevat 4 grupe de factori de risc pentru RCIU:

1. *Materni* – masa extrem de mică şi distrofia până şi după momentul survenirii sarcinii (deficit pronunţat de proteine, vitamine, zinc, seleniu), intervalul scurt între sarcini (mai puțin de 2 ani), sarcina multiplă, sindromul antifosfolipidic, boala hipertonică şi patologia sistemului nervos central, diabetul zaharat tip I cu complicații vasculare, obezitatea, sterilitatea îndelungată, avorturile spontane, nasterile în anamnestic de copii cu greutate mică, infecțiile, viciile nocive.

2. *Placentari* – masa şi dimensiunile mici ale placentei, modificări în structura placentei (infarcte, calcinate, chorioangioame, placentite, decolarea parțială a placentei normal inserate).

3. *Sociobiologice* – nivelul socioeconomic şi intelectual precar al mamei.

4. *Ereditare* – genotip matern şi fetal.

Абрамченко В.В. şi Шабалов Н.П. (2004) evidențiază, de asemenea, că la 40% dintre copiii cu RCIU nu este posibil de a determina cauza. Există studii care apreciază influența parității, vârstei şi taliei materne asupra masei nou-născutului. S-a constatat că mamele copiilor hipotrofici au suferit la rândul lor de RCIU, iar surorile femeilor cu copii hipotrofi nasc şi ele adesea copii cu retard de dezvoltare. Vârstele la care frecvent se atestă RCIU este sub 20 de ani şi peste 32 de ani [18].

S-a demonstrat că la gravidele cu RCIU are loc o diminuare a imunității organismului din cauza prezenței focarelor infecțioase cronice, urmate de o receptibilitate sporită față de alți agenți patogeni. Cercetătorii Медведев М.В. şi Юдина Е.В. [45] au evidențiat factori somatici în dezvoltarea RCIU, dintre care pe prim-plan sunt infecțiile materne. Infecțiile suportate de mamă, în special în termenele precoce de sarcină, influențează cantitatea celulelor din organele fetale şi activitatea lor mitotică. Diapazonul modificărilor ce apar la făt este foarte vast – de la vicii severe până la apariția RCIU. Gradul de manifestare este înalt şi depinde de multipli factori: tipul agentului patogen, virulența lui, statutul imun la mamă şi la făt. Procesele patofiziologice ce

urmează sunt corelate într-un singur sistem materno – placento – fetal, ca urmare a diseminării hematogene a infecţiei cu afectarea placentei şi a fătului [71].

Patologia extragenitală, la fel ca şi infecţiile, poate influenţa negativ creşterea şi dezvoltarea fătului. Nu există dovezi certe despre influenţa infecţiilor bacteriene asupra procesului de creştere, însă studiile efectuate pledează pentru aceasta [32].

Boala hipertonică, la fel ca şi hipotonia arterială, conduce la dereglarea hemodinamicii periferice şi celei organice. Astfel, conform datelor lui Шехтман М.М. [56], RCIU este diagnosticat la pacientele cu hipertensiune arterială grad 1 în 26,7% din cazuri, grad 2 - în 59,4% din cazuri. Afecţiunile renale (glomerulonefrita, pielonefrita, litiaza urinară) conduc la RCIU în 22% din cazuri. Mecanismul de bază de producere a RCIU în astfel de afecţiuni cuprinde hipertensiunea arterială, proteinuria şi dereglările metabolice. În cazul prezenţei doar a unuia dintre factori, frecvenţa apariţiei RCIU la făt creşte de 2 ori, în comparaţie cu sarcina cu decurs fiziologic, iar în cazurile în care este prezentă o combinaţie de factori – de 5-8 ori. Diverse complicaţii ale sarcinii sporesc riscul de apariţie a RCIU. Iminenţa de avort spontan, de asemenea, reprezintă un factor important ce duce des la apariţia RCIU, având la bază spasmarea arterelor uterine, ce provoacă dereglarea hemodinamicii placentare şi afectează funcţia trofică a placentei [88].

Una dintre cauzele cele mai răspândite ale apariţiei RCIU a fătului este gestoza, care apare pe fundalul afecţiunilor hepatice, renale, vasculare şi cardiace.

În cazurile în care gestoza persistă mai mult timp, în placentă au loc schimbări morfologice, ce conduc la micşorarea masei şi a dimensiunilor ei, la colagenizarea vilozităţilor terminale, cu depuneri de fibrinoid pe suprafaţa lor [77]. Apar dereglări în schimbul de gaze, de substanţe nutritive. Conform datelor lui Хамадьянов У.Р. şi Галлеев Э.М, în cazul gestozelor de grad mediu RCIU este prezent în 60% din cazuri [54]. În studiile efectuate de Федорова М.В. [52], frecvenţa RCIU în gestoză este de 28%, iar în formele severe creşte în până la 62% din cazuri. Un studiu mai recent demonstrează că RCIU este prezent în 28% dincazuri de preeclampsie [180]. Conform studiilor noastre preeclampsia în cazurile cu RCIU a fost prezentă în 54,76% din cazuri [4]. Unii cercetători apreciază ca factori de risc pentru dezvoltarea insuficienţei feto-placentare şi, respectiv, a RCIU vârsta mai mică de 17 ani şi cea mai mare de 35 de ani [150]. În unele cazuri, la baza apariţiei RCIU stă patologia cordonului ombilical. Conform ultimelor date, în cazul prezenţei arterei ombilicale solitare RCIU este înregistrat în 18% din cazuri, iar atunci când se asociază şi alte malformaţii, frecvenţa creşte până la 26%. Riscul de a dezvolta RCIU în

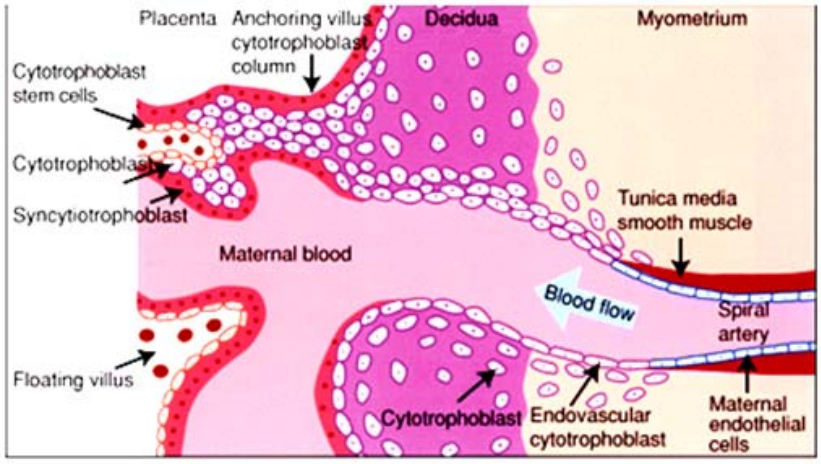
cazul arterei ombilicale unice este de 2,1 ori mai mare decât la prezența unui cordon ombilical normal [112].

În dezvoltarea RCIU o importanţă deosebită au câteva mecanisme patogenetice care corelează între ele, cum ar fi invazia insuficientă a trofoblastului, modificările patologice ale hemodinamicii utero-placentare şi celei placento-fetale, imaturitatea arborelui vilozităţilor placentare, afectarea barierei feto-placentare, cu dereglarea permeabilității ei [99].

Morfogeneza placentei în mare măsură depinde de dezvoltarea hemodinamicii utero-placentare (HUP). Conform datelor studiilor morfologice, prima etapă a invaziei trofoblastului în săptămâna a 5-a sau a 6-a contribuie la dilatarea şi deschiderea arterelor spiralate în spațiul intervilozitar, ce asigură începutul şi creşterea HUP. În săptămânile a 16-a a 18-a începe a doua etapă de invazie a trofoblastului, moment asociat cu distrugerea componentului elastomuscular al vaselor. Ca urmare a distrucției practic în totalitate a elementelor musculare ale arterelor spiralate, se produce o dilatare a lumenului lor şi dispare reacția la efectul vasopresor [51]. Schimbările ce au loc în peretele arterelor spiralate se prezintă ca reacții de adaptare fiziologice, care asigură un flux continuu de sânge în spațiul intervilozitar. În cazul în care nu are loc o invazie satisfăcătoare a trofoblastului atât în prima, cât şi în a doua fază, din anumite cauze, se dereglează formarea HUP, apare insuficiența circulatorie şi, respectiv, RCIU.

Dereglarea HUP este caracterizată prin: dereglarea fluxului arterial către spațiul intervilozitar şi a refluxului venos din acelaşi spațiu; dereglarea proprietăților reologice şi de coagulare la mamă şi făt; diminuarea hemodinamicii capilare în vilii coriali (Figura 1.1).

A



B.

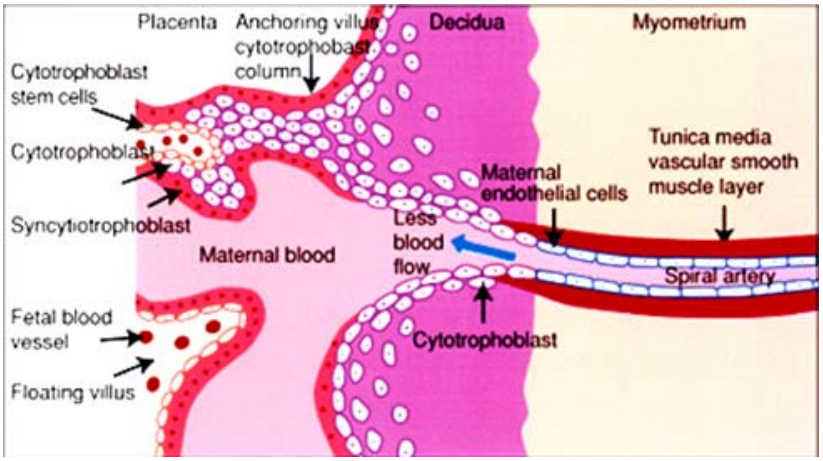


Fig. 1.1. Patogeneza RCIU a fătului: A. Dezvoltare normală a sistemului utero-placentar; B. Dezvoltare patologică a sistemului vascular utero-placentar [84].

Luând în considerare factorii etiologii, devine clar că mecanismul fundamental ce stă la baza patogenezei dereglării stării funcționale fetale este deficitul de oxigen. Astfel, la dereglarea schimbului de substanțe şi a metabolismului la făt apare un complex de modificări patologice în lanț, în care deosebim trei etape succesive de dezvoltare a unui proces patologic unic: *hipoxemia* – micşorarea cantității de oxigen în sângele arterial; *hipoxia* – reducerea cantității intracelulare a oxigenului necesar pentru metabolismul aerob şi producerea volumului suficient de energie; *acidemia* – metabolism intracelular anaerob. Ca răspuns la apariția hipoxemiei, se activează mecanismele compensatoare ale organismului pentru menținerea homeostaziei fetale. Dacă acest stadiu durează în timp, apare hipoxia, la care fătul reacționează prin sinteza hormonilor antistres şi prin sporirea rezistenței vasculate în organele periferice [37].

Dezvoltarea hipoxiei şi ,ulterior, a hipercapniei provoacă schimbări metabolice care conduc la afectarea funcțională şi organică a celulelor [124]. Ca urmare a dereglării transportului de oxigen la făt, se trece de la metabolismul aerob la cel anaerob, cu acumularea lactatului, a ionilor şi radicalilor de hidrogen, ceea ce provoacă tulburarea echilibrului acido-bazic cu dezvoltarea acidozei metabolice. În cazul unui aport insuficient de oxigen, se reduce cantitatea de adenozintrifosfat (ATP), fapt ce dereglează creşterea fătului şi capacitatea lui de a depăşi situațiile de stres. Ca urmare a includerii mecanismelor de adaptare, hipoxia cronică la făt se dezvoltă mai lent decât în formele acute. Pentru corijarea dereglărilor gazoase, fătul dispune de capacități enorme de compensare şi adaptare [73], cum ar fi sporirea frecvenței contracțiilor

cardiace, oxigenarea sporită a lichidului amniotic, prezența comunicațiilor arterio-venoase în sistemul hemodinamic fetal, care contribuie la oxigenarea mai bună a organelor de importanță vitală, aşa ca suprarenalele, creierul şi cordul.

Astfel, în cazul afectării stării funcționale fetale se includ un şir de mecanisme consecutive, ce au ca scop activarea proceselor de compensare şi protecție [141]. Atunci când aceste mecanisme se epuizează, apare decompensarea, cu afectarea celulelor organelor de importanță vitală, şi survine decesul. Cunoaşterea etiologiei şi patogeniei dereglării stării funcționale fetale ne permite să folosim metode optime de examinare a fătului, să prognozăm starea perinatală.

1.2. Importanța valorilor indicatorilor fetometrici, placentografiei şi volumului lichidului amniotic în evaluarea retardului de creştere intrauterină a fătului

Actualmente, se studiază multipli parametri de stabilire a stării funcționale a fătului afectat de RCIU, cum ar fi fetometria, dopplerografia, profilul biofizic, cardiotocografia [23]. Deşi există un volum considerabil de dovezi privind relația dintre aceste teste prenatale, rezultatele studiilor arată că diagnosticul de RCIU este des asociat cu un risc crescut de prematuritate iatrogenă [189].

În urma unui studiu GRIT s-a stabilit că nu există niciun protocol de management uniform acceptat, care să permită cea mai eficientă utilizare a testelor prenatale, nu există modalități de recunoaştere a punctelor lor slabe şi forte. Conduita se orientează la standardele naționale, regionale sau chiar personale, care nu sunt unificate şi, respectiv, nu oferă o abordare clară şi aplicativă [70].

În prezent, metoda cea mai eficientă de diagnostic al RCIU rămâne ultrasonografia, fiind o metodă de screening recomandată în practica obstetricală [2]. Mulți autori remarcă faptul că din totalitatea de metode folosite actualmente pentru studierea sistemului materno-fetal mai frecvent este utilizată ecografia în combinație cu dopplerometria [130].

În cazul folosirii în complex a metodei eco-doppler, obținem un maximum de informații despre starea fătului la gravidele cu RCIU, cu specificitatea de 91,1% şi specificitatea de 95,3% [38].

Fetometria include în sine măsurarea diferitor structuri anatomice, care, fiind comparate cu nomogramele pentru VG prezentă, pot concretiza vârsta gestațională şi aprecia rata creşterii intrauterine. Totodată, e necesar de a lua în calcul şi particularitățile individuale ale fiecărui făt, adică valorile maxime şi cele minime acceptabile pentru vârsta gestațională. În studiile lui Baschat et al. s-a observat că valoarea predictivă pozitivă a circumferinței abdomenului, cât şi a

masei probabile fetale pentru diagnosticarea RCIU a fătului este de 36,6% şi, respectiv, 50% [67].

Alt criteriu informativ privind RCIU este raportul circumferința capului fetal/circumferința abdomenului şi lungimea femurului/circumferința abdomenului. Aceşti indicatori sugerează informație pentru aprecierea formei RCIU – simetrică sau asimetrică. În literatură sunt descrise diferite concepții referitor la formele RCIU. Astfel, în procesul de creştere a celulelor fetale, se evidențiază 3 faze: hiperplazică, hiperplazică combinată cu hipertrofică şi hipertrofică. În cazul acțiunii factorului etiologic nociv, la etapa fazei hiperplazice a dezvoltării celulare se înregistrează o micşorare a numărului celulelor care ulterior nu se mai restabileşte. Ca urmare, apar modificări fetometrice ale tuturor parametrilor fetali, iar numărul de celule în diverse organe, inclusiv în creier, se micşorează cu 15-40%. Această formă de RCIU poartă denumirea de *simetrică*. În condiții experimentale, forma dată se dezvoltă atunci când este esențial limitată cantitatea de proteine animale şi produse cu valoare energetică. În condiții reale, ne întâlnim cu o aşa formă de retard când este prezentă o predispoziție genetică sau careva infecții la mamă, cu acțiunea nemijlocită a factorului etiologic nociv în perioada organogenezei embrionale sau fetale. Forma simetrică deseori se asociază cu malformații congenitale fetale [159]. Dacă factorul etiologic acționează la o etapă mai avansată de sarcină, masa fetală se micşorează din contul reducerii greutății organelor parenchimatoase fetale şi a stratului adipos subcutanat. În consecință, apare forma *asimetrică* a RCIU, ce se caracterizează prin diminuarea circumferinței abdominale, cu păstrarea dimensiunilor normale ale circumferinței craniene şi lungimii oaselor tubulare. În cazul modelelor experimentale, forma asimetrică se obține atunci când se ligaturează arterele uterine şi, ca urmare, se dereglează circulația utero-placentară în a doua perioadă a sarcinii. În cazurile clinice această formă se observă în prezența patologiei extragenitale la mame şi în gestoze. Cercetătorii Стрижаков А.Н. [51], Савельева Г.М. [50] definesc 3 forme de RCIU a fătului: *simetrică* – când toți parametrii fetometriei rămân în urma vârstei gestaționale, *asimetrică* – când se micşorează circumferința abdomenului din contul diminuării masei şi volumului organelor parenchimatoase, şi *disociativă* – când toți parametrii fetometrici rămân în urmă neuniform față de VG. În cazul formei disociative, conform literaturii de specialitate [117], în 50% din cazuri este prezentă o patologie cromozomială şi malformații congenitale. Conform datelor altor cercetători – Медведев М.В. şi Юдина Е.В. [45], Ибрагимов Р.Р. şi Ибрагимова З.Г. [38], există doar două forme de RCIU: simetrică şi asimetrică, considerând că forma disociativă reprezintă o diversificare a formei simetrice.

În comparaţie cu raportul dintre circumferinţa craniului şi circumferinţa abdomenului, raportul dintre lungimea femurului şi circumferinţa abdomenului este constant pe tot parcursul sarcinii, iar începând cu VG de 22-24 s.a. reprezintă valoarea de 0,22±2% (M+2SD). În cazul măsurării raportului dintre circumferinţa capului şi circumferinţa abdominală pot apărea unele abateri de la normă, în special în cazurile prezentării pelvine a fătului, formei dolico- sau brahiocefalice, când circumferinţa craniului deseori se situează la limitele de normă pentru VG.

În ecografia modernă există o mulţime de indicatori normativi fetometrici. În Republica Moldova, ca şi în majoritatea ţărilor din lume, se folosesc mai des nomogramele propuse de Hadlock (1984) [107], care sunt maximal apropiate de particularităţile etnice al populaţiei băstinaşe. De asemenea, aprecierea masei probabile a fătului reprezintă o verigă de bază în stabilirea diagnosticului de RCIU [11]. Există multiple formule de calcul al masei probabile, dar actual în practică se folosesc mai des cele propuse de Hadlock (1990) [109] şi Shephard et al [173]. Eroarea la stabilirea masei corporale conform acestor formule constituie aproximativ 150 g, ceea ce este admisibil pentru practica obstetricală.

Ecografia permite nu numai determinarea restricţiei parametrilor fetometrici ai fătului, dar şi a structurii placentei şi a volumului lichidului amniotic. Din aceste considerente, la efectuarea ecografiei pacientelor cu RCIU obligatoriu se efectuează placentografia şi determinarea cantităţii lichidului amniotic [104].

În literatura de specialitate sunt prezente date controversate despre posibilitatea dezvoltării RCIU în funcţie de diverse localizări ale placentei. Unii autori susţin că localizarea placentei poate influenţa apariţia RCIU la făt. Conform multiplelor studii, retardul de creştere se dezvoltă de două ori mai des în cazul localizării ariei placentare pe peretele anterior decât pe cel posterior (50,7% faţă de 26,7%) [132]. Conform datelor din literatură [133], localizarea placentei pe peretele posterior sau anterior garantează o dezvoltare satisfăcătoare a fătului, iar riscul de apariţie a RCIU este minimal în aceste cazuri, comparativ cu localizarea laterală. Apariţia unei sarcini patologice asociate cu RCIU se observă des în cazul localizării placentei în segmentul uterin inferior, care are o vascularizare redusă. Conform altui studiu, în toate grupurile examinate cel mai des RCIU se dezvoltă în cazul localizării laterale a placentei [68]. Alţi autori nu au depistat nicio legătură între localizarea placentei şi apariţia RCIU. În studiile lui Савельева Г.М. [50] a fost demonstrat că în RCIU placenta, în egală măsură, a fost localizată pe peretele anterior şi pe cel posterior (40%). În acelaşi timp, Милованов А.П. [46] susţine că RCIU apare atunci când este afectată mai mult de 1/5 din suprafaţa placentei, iar în cazul placentei praevia şi

anomaliilor de formă a ei, riscul de apariție a retardului sporeşte de 2,5 ori. Aşadar, studiul localizării placentei asupra frecvenței dezvoltării RCIU fetale este deosebit de actual [24].

Un grup de savanţi [158] consideră că, cauza de bază în apariţia RCIU este masa redusă a placentei, care a fost diagnosticată în 78,3% din cazuri asociate cu RCIU, pe când în lotul de control acest marker a fost prezent doar în 26,4% din cazuri. Ca substrat morfologic în cazurile cu RCIU au fost prezente macroinfarcte – 20%, noduli sinciţiali–78%, depuneri sporite de fibrină în spaţiul intervilozitar – 85%, microinfarcte – 87%, sclerozarea vililor coriali – 82%.

În literatură RCIU este des asociat cu multiple calcifieri în placentă şi oligoamnios. Unui dintre mecanismele de bază orientate spre ameliorarea stării fetale şi în special în cazul apariţiei calcifierilor reprezintă hipertrofia vililor coriali. Acest proces este caracterizat prin îngroşarea placentei din contul excesului de ţesut ce apare pe lângă cotiledoanele calcificate sau în interiorul lor [1, 170]. În cazul studiului morfologic al arborelui vilozitar, în 80% din cazuri s-a observat o imaturitate structurală a vililor placentari. Cauză fiziopatologică a imaturităţii placentare, conform datelor lui Милованов А.П. [46], s-a considerat dereglarea proceselor de vascularizare a vililor coriali şi diminuarea hemodinamicii intraplacentare. Ca rezultat, apare o dereglare a funcţiei de troficitate a placentei, iar fătul se dezvoltă în condiţii de deficit de oxigen şi substanţe nutritive. Compensator se produce edemul placentar şi sporirea în volum al placentei. Concomitent se asociază componentul exsudativ, apare reacţia patului vascular cu producerea zonelor de tromboză, infarct şi necroză, apariţia zonelor hiperecogene în placentă. În unele studii se menţionează îngroşarea membranelor bazale şi coriale din cauza depunerii pe ele a unui strat de fibrină [63].

Oligoamniosul deseori însoţeşte diverse procese patologice asociate sarcinii. Un grup de savanţi [81] consideră că volumul de lichid amniotic în RCIU se micşorează ca urmare a dereglării proceselor de secreție a lui de către epiteliul amniotic. De asemenea, acest proces este condiţionat şi de o diureză redusă a fătului, în urma căreia, din cauza hipoxiei fetale şi a redirecționării fluxului sangvin spre organele de importanță vitală, se dereglează funcția de filtrare a rinichilor, scade volumul urinei produse și, ca urmare, apare oligoamniosul, dat fiind faptul că substratul de bază al lichidului amniotic în trimestrul III al sarcinii reprezintă urina fetală. Diagnosticul de oligoamnios se stabileşte pe baza determinării indicelui amniotic. Unii autori consideră oligoamniosul un marker de bază prezent în RCIU [3]. De exemplu, F. Manning et al. [137] au constatat că în RCIU acest semn este prezent în 89,4% din cazuri. În acelaşi timp, un număr mare de cercetători consideră că oligoamniosul are o valoare de diagnostic redusă în RCIU. E. Philipson et al. [153] au ajuns la concluzia că diagnosticarea oligoamniosului duce la

depistarea RCIU doar în 16% din cazuri. Aceşti autori conchid că depistarea oligoamniosului la examenul ecografic permite doar de a presupune un RCIU al fătului. Conform altor autori [48], sensibilitatea metodei pentru depistarea cazurilor cu RCIU reprezintă 69%, iar specificitatea – 50%, iar după alte date [172], RCIU este prezent în fiecare al cincilea caz de oligoamnios. Oligoamniosul sever în RCIU are un prognostic extrem de nefavorabil, în special atunci când se manifestă la un termen precoce de sarcină [6, 164], des asociată cu moarte antenatală sau neonatală precoce.

Hidramniosul este mai rar asociat cu RCIU şi apare, în special, în cazurile când se asociază vreo infecţie intrauterină sau o malformaţie congenitală a fătului. În RCIU un volum redus de lichid amniotic se întâlneşte în 75% din cazuri, conform altui studiu – în 42,3% din cazuri [181].

1.3. Dopplerografia în evaluarea retardului de creştere intrauterină a fătului

Diagnosticul de RCIU este unul dintre cele mai dificile în perinatologie, întrucât necesită o analiză detaliată a multiplilor parametri, compararea lor şi impune deseori necesitatea unui examen detaliat în dinamică pentru aprecierea ratei creşterii intrauterine a fătului şi a stării lui funcţionale. Un moment important în studiul RCIU este cercetarea hemodinamicii materno-fetale, efectuată prin metoda dopplerografiei [9]. La baza mecanismului care asigură sporirea circulaţiei sangvine utero-placentare în cazul progresării sarcinii stă diminuarea rezistenţei fluxului sangvin preplacentar. Acest fapt are loc în urma invaziei trofoblastului în arterele spiralate şi, ca urmare, are loc substituţia membranelor musculare şi elastice de către fibrinoid, în urma cărui proces lumenul arterelor spiralate se dilată. Procese analogice se atestă şi în miometru, sub membrana bazală. Ca rezultat, arterele spiralate sunt lipsite de componentul muscular şi elastic şi nu mai sunt receptive la diverşi agenţi presori endogeni.

Hipoxia fetală de diversă cauză induce transformarea metabolismului aerob în anaerob, care produce mai puţină energie şi mai mult acid. Dacă nivelul de oxigen nu este restabilit, survine decesul fătului. Mai frecvent, în RCIU a fătului ne confruntăm cu hipoxia hipoxemică (insuficienţa utero-placentară), care este rezultatul unei perfuzii reduse placentare şi insuficienţei utero-placentare [66, 69]. Fătul cu RCIU hipoxemic cumulează o mulţime de tulburări hematologice şi metabolice: eritroblastemia, trombocitopenia, hipoglicemia, deficienţa în aminoacizi esenţiali, hipertrigliceridemia, hipoinsulunemia şi hipotiroidismul [149, 166].

Deşi cunoaşterea factorilor care reglementează reajustarea circulaţiei şi a mecanismului lor de acţiune este incompletă, se pare că presiunea parţială a dioxidului de carbon şi a oxigenului joacă un anumit rol, probabil, prin acţiunea lor asupra chimioreceptorilor. Acest mecanism permite livrarea preferenţială de nutrienţi şi oxigen spre organele vitale, compensând astfel resursele

diminuate placentare. În hipoxemia fetală există o creştere a aportului de sânge spre creier, miocard şi glandele suprarenale şi o reducere a perfuziei rinichilor, tractului gastrointestinal şi membrelor inferioare [65].

Ultrasonografia Doppler este o metodă neinvazivă de studiu a hemodinamicii fetale. Metoda Doppler urmăreşte frecvent stabilirea indicilor: *de pulsatilitate* (Gosling) – IP = (S –D)/A, *de rezistenţă* (Pourcelot) - IR = (S – D)/S şi *Stuart Drumm* - ISD = S/D, unde S – variaţia frecvenţei sistolice maxime, D – variaţia frecvenţei diastolice maxime şi A – variaţia frecvenţei medii. Vârsta de gestaţie influenţează indicatorii Doppler şi reflectă faptul că în sarcină, circulaţia feto-placentară suferă o creştere continuă a vitezei de curgere telediastolică şi a pulsatilităţii, moment explicat prin scăderea progresivă a impedanţei proporţional evoluţiei sarcinii, în special după a 20-a săptămână [19].

Investigarea arterelor uterine şi ombilicale prezintă informaţie referitor la perfuzia segmentelor utero-placentar şi feto-placentar[7].

Studierea hemodinamicii în arterele uterine ne permite să judecăm despre starea arterelor spiralate, ale caror schimbări patologice stau deseori la baza patogenezei insuficienţei placentare şi gestozei [9] (Figura 1.2).

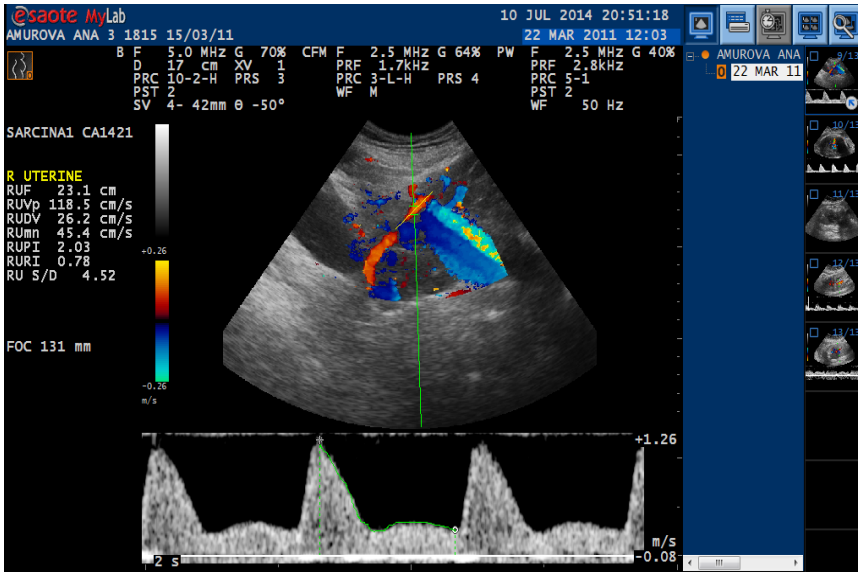


Fig. 1.2 Înregistrarea undei dopplerografice pe artera uterină.

Suportul sangvin spre uter începe, în special, de la arterele uterine, care într-un final se termină cu artere bazale şi spiralate, ce alimentează miometrul, decidua şi spaţiul intervilos al placentei în timpul sarcinii. Modificările fiziologice ale arterelor spiralate sunt necesare pentru a mări de zeci de ori fluxul sangvin uterin, pentru a satisface necesităţile respiratorii şi nutriţionale ale fătului şi placentei [46]. În urma examenelor histopatologice pe arterele bazale schimbări nu au fost semnalate, însă arterele spiralate au fost invadate de celule citotrofoblastice, fiind transformate în artere utero-placentare. Ca urmare a acestor schimbări fiziologice, diametrul arterelor spiralate se măreşte de câteva ori, astfel reducând rezistenţa fluxului sangvin şi optimizând schimbul feto-matern în spaţiul intervilos [156].

Viteza fluxului sangvin în arterele uterine se reduce odată cu creşterea VG. Diminuarea iniţială la 24-26 s.a. reflectă procesul de adaptare a organismului matern la sarcină şi este datorată invaziei trofoblastice a arterelor spiralate, iar descreşterea ulterioară este explicată prin efectul hormonal persistent asupra elasticităţii peretelui arterial [151]. Reducerea vitezei în artera uterină de partea unde este implantată placenta este mai mare, fapt ce se datorează invaziei trofoblastice care are loc numai în arterele spiralate placentare, iar reducerea vitezei de altă parte a circulatiei uterine are loc în urma transmiterii efectului prin colaterale. De obicei, diferenţa nu depăşeşte 5-10%. Abilitatea de a obţine fluxul pe artera uterină este suficient de înaltă şi reprezintă 95-98%. În termene precoce de sarcină este admisibilă prezenţa incizurii protodiastolice, dar odată cu creşterea VG şi cu reducerea rezistenţei în vasele uterine în cazuri fiziologice nu se înregistrează acest semn, iar dacă el persistă în trimestrele II şi III de sarcină, atunci indică o circulaţie anormală uterină în sarcină [58]. Aceasta este confirmată de PI şi de RI sporiţi pe artera uterină [4, 147]. Incizura dicrotică se presupune a dispărea între săptămânile 20 şi 26 de gestaţie.

Unele studii efectuate pe sarcini cu RCIU au arătat că sporirea rezistenţei fluxului pe artera uterină este asociată cu hipoxemie şi acidemie [69]. Aceste date sunt confirmate prin studiile histopatologice care au stabilit că în RCIU nu se dezvoltă normal aria placentară maternă în vase de rezistenţă joasă şi astfel se reduce suportul de oxigen şi nutrienţi spre spaţiul intervilos. Totodată, se reduce numărul capilarelor placentare terminale şi al arterelor musculare mici în vilii terţiali şi, respectiv, are loc diminuarea transferului materno-fetal [78].

RCIU este asociat cu un răspuns calitativ şi cantitativ vascular neadecvat la procesul de placentare. În studiile sale, Sheppard et al. au observat că în sarcinile cu RCIU există schimbări asemănătoare cu leziuni tip ateromatoză, care obliterează total sau parţial arterele spiralate [174]. Pe de altă parte, Albaiger et al. au sugerat că screening-ul gravidelor la 23 s.a. este eficient

pentru a determina sarcinile care vor avea un prognostic perinatal nefavorabil, în special la 34 s.a., din cauza insuficienței utero-placentare. În studiul lor au fost incluse 1751 de femei, la care la 23 s.a. s-au depistat modificări ale PI şi RI în arterele uterine. În cazul în care au fost diferențe de indicatori în ambele artere uterine, patologică a fost considerată valoarea medie a indicelui pulsatil mai mare de 1,45 [57]. Acest criteriu a fost depistat la aproximativ 7% din populația feminină, dintre care 90% au fost femei care mai târziu au manifestat preeclampsie şi au necesitat declanşarea naşterii înainte de 34 s.a., 70% au avut fetuşi cu valori a MEF sub percentila a 10-a şi care, de asemenea, au născut până la 34 s.a.; 50% – cu decolare de placentă normal inserată şi 80% – cu mortalitate fetală.

Studiile altor autori au demonstrat că gravidele cu HTA, la care a fost prezentă creşterea rezistenței vasculare în artera uterină, comparativ cu gravidele hipertensive fără schimbări în curbele velocimetrice în artera uterină, au o incidență sporită de a dezvolta preeclampsie, RCIU, decolare placentară, au o durată mai redusă a sarcinii şi un prognostic neonatal mai rezervat [147].

În unele lucrări s-a menţionat că, în cazul înregistrării fluxurilor patologice în artera uterină în trimestrul III de sarcină, au fost înregistrate rezultate perinatale mai nefavorabile, masă joasă la naştere şi un procent înalt de naşteri premature, date care permit prognozarea rezultatelor perinatale în sarcinile afecate de RCIU a fătului [55]. Conform altui studiu prezenţa modificărilor pe artera uterină des însoţeşte modificările critice pe alte vase ale circuitului placento-fetal, agravând starea intrauterină a fătului, în special la vârsta gestațională până la 32 s.a. în sarcinile complicate cu preeclampsie [4].

În pofida valorii indiscutabile a indicatorilor dopplerografici în arterele uterine, această metodă nu întotdeauna furnizează date exacte pentru prognozarea RCIU. Astfel, conform datelor mai multor autori, sensibilitatea, specificitatea şi valoarea de prognostic a rezultatului pozitiv şi a celui negativ al valorilor patologice înregistrate pe AU se situează într-un diapazon destul de larg. Altfel, Se, în cazul înregistrării indicatorilor dopplerografici anormali pe AU, este de 81,4%, Sp constituind 89,0%, VPP – 71,4% şi VPN – 93,4%. În cazul altor studii, aceşti indicatori diferă vădit, constituind o Se de 33,3%, Sp de 92,8%, VPP de 24,4% [112]. Alți cercetători au determinat o Se de 91%, Sp – 96%, iar VPP – de 98,1% [152]. Conform altor studii, Se a constituit de la 45% până la 62,5%, Sp – de la 71,1% până la 96%; VPP – de la 11,1% până la 42,9% [96].

Cauzele acestor fenomene pot fi nerespectarea metodologiei efectuării examenului, folosirea diverselor criterii normative, selecția neuniformă a gravidelor pentru studiu și particularitățile

tehnice. De aceea, pentru aprecierea hemodinamicii au fost propuşi indicatori relativi, care nu depind de unghiul de insonaţie: indicele pulsatil (PI) şi indicele de rezistenţă (RI) [39].

Examinarea undei velocimetrice pe artera ombilicală a iniţiat aplicarea dopplerografiei în obstetrică [102] (Figura 1.3).

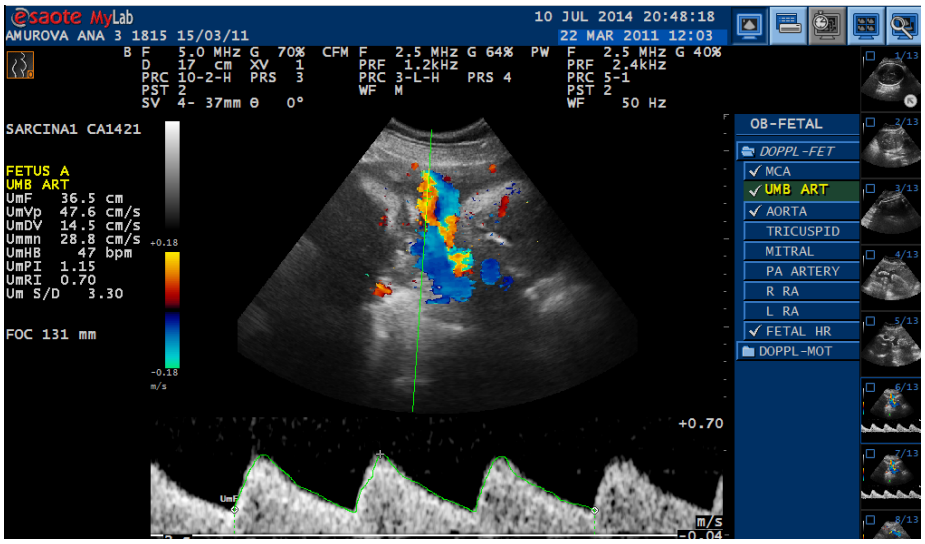


Fig.1.3. Înregistrarea undei velocimetrice pe artera ombilicală.

Savanţii Beurett et al. [75] au ajuns la concluzia că studiul hemodinamicii pe artera ombilicală are un mare rol în diminuarea mortalităţii perinatale. Astfel, majoritatea studiilor de evaluare a relaţiei dintre dopplerografia fetală şi rezultatele perinatale au fost efectuate pe acest vas. Fluxul velocimetric în artera ombilicală este determinat în primul rând de arhitectura vililor coriali. Alţi factori, aşa ca funcţia cardiacă fetală, frecvenţa cardiacă, viscozitatea sângelui, lungimea vaselor şi diametrul lor, influenţează rezultatele dopplerografiei, dar nu au o relevanţă clinică în condiţii fiziologice [122].

Odată cu creşterea VG, unda Doppler pe artera ombilicală suferă o ridicare a vitezei end-diastolice şi o descreştere a indicatorului de rezistenţă. Localizarea semnalului Doppler în diverse segmente ale cordonului conduce la rezultate diferite. Indicatorii velocimetrici sunt mai inalţi la nivelul intrării cordonului în segmentul fetal şi, de asemenea, la nivelul penetrării în placentă.

Nu există schimbări apreciabile diurne sau variaţii zilnice ale undei Doppler în artera ombilicală. Fluxul sangvin în artera ombilicală creşte la inspiraţia fătului şi descreşte la expiraţie.

Aceasta indică necesitatea efectuării examenului numai în periada de apnee. Odată ce apar abnormalităţi în zona vilozitară, unde se produce schimbul de substanţe şi de gaze, se observă sporirea rezistenţei vasculare, ceea ce cauzează reducerea volumului end-diastolic în artera ombilicală [101].

Studiile morfopatologice au demonstrat că creşterea rezistenţei în arterele ombilicale devine evidentă în cazul în care 60% din patul vascular placentar este obliterat. În sarcinile cu flux diastolic nul sau inversat în artera ombilicală, în comparaţie cu cele cu flux normal, greutatea medie placentară este redusă, iar diametrele vililor terminali sunt mai scurte [120].

În sarcinile cu RCIU, în care s-a înregistrat lipsa fluxului end-diastolic în artera ombilicală, comparativ cu cele cu Doppler normal, au fost depistate mai multe vase fetale stem cu hiperplazie medială şi obliterarea lumenului vascular. De asemenea, în sarcinile cu flux diastolic inversat sunt mai slab vascularizate vilozităţile terminale, se determină hemoragii stromale, endovasculită hemoragică. În sarcinile cu absenţa undei end-diastolice în artera ombilicală, numărul capilarelor în vilii placentari terminali se micşorează ca număr, sunt mai lungi şi au mai puţine ramuri decât în sarcina normală [123].

Reducerea numărului şi dezvoltarea insuficientă a vililor periferici conduc la o dereglare a extracţiei de oxigen din spaţiul intervilos. Pentru comparare, placenta din RCIU cu flux diastolic pozitiv are o dezvoltare normală a arterelor stem, o angiogeneză capilară şi o dezvoltare a vililor terminali sporită, ceea ce reprezintă un semn al mecanismului de adaptare [184]. De aceea, nu este de mirare că progresarea abnormităţii dopplerografice în artera ombilicală forţează fătul la o redistribuţie a fluxului sangvin, fapt ce favorizează reducerea în creştere şi dezvoltare şi un dezechilibru acido-bazic [13].

La fel, Nicolaides şi col. au examinat probele de gaze din sângele din cordonul ombilical, obţinut prin cordocenteză de la 39 de fetuşi cu creştere patologică [148]. Ca urmare, la fetuşii la care lipsea fluxul end-diastolic, comparativ cu cei cu flux prezent, s-a stabilit o frecvenţă foarte înaltă (80%) a hipoxiei şi acidemiei (46%). Alt studiu, la fel, demonstrează o Se de 100% a IC de gradul III în prognozarea hipoxiei fetale şi o Sp de 53,7% [12]. Pe de altă parte, doar 12% dintre fetuşii cu flux pozitiv diastolic au fost hipoxici şi niciunul nu a fost acidemic. Într-un studiu multicentric rata mortalităţii perinatale a fost de 28%, iar riscul relativ a fost de 1,0 la pacienţii cu flux pozitiv prezent, 4,0 la cei cu flux absent şi 10,6 la cei cu flux inversat. Nou-născuţii din grupurile cu flux absent sau inversat aveau necesitate mai mare de a fi supravegheaţi în unitatea de terapie intensivă neonatală şi un risc mai mare de hemoragii cerebrale, anemie sau hipoglicemie [105]. Absenţa sau unda diastolică inversată în artera ombilicală reprezintă o

abnormitate dopplerografică severă şi indică o sporire semnificativă în rezistența sangvină şi pierderea suprafeței efective placentare feto-materne de schimb de substanțe şi oxigen [125]. Se poate presupune că gradul de disfuncție placentară duce la o creştere a mortalității perinatale, detresei fetale, scor Apgar jos, modificarea echilibrului acido-bazic, prematuritate şi morbiditate înalte [10, 31, 92].

Copiii cu RCIU, care au avut intrauterin flux nul sau inversat, au o incidență crescută pe termen lung de leziuni neurologice permanente [183]. Bazându-se pe aceste observații, este preferențială finalizarea sarcinii prin operație cezariană pentru fetuşii afectaşi de RCIU la care se înregistrează fluxuri critice în artera ombilicală.

Semnificația clinică a fluxurilor modificate în artera ombilicală a fost elucidată de către Mandruzzato et al., care au raportat o diferență semnificativă în greutatea medie la naştere şi mortalitatea perinatală în cazul fluxului diastolic nul în artera ombilicală (20%) față de prezența fluxului inversat în acelaşi vas (68%) [136]. Studiul fluxurilor în artera ombilicală are scopul de a contribui la stabilirea diagnosticului de RCIU şi de a furniza date referitor la anormalitățile hemodinamice precoce la fetuşi, care să le permită clinicienilor să identifice sarcinile cu RCIU ce au un risc sporit pentru un prognostic perinatal nefavorabil şi să înceapă supravegherea lor. Examinarea indicatorilor privind artera ombilicală poate ajuta clinicianul să decidă dacă un făt constituțional mic este într-adevăr cu retard de creştere intrauterină.

În cadrul cercetărilor sale, Baschat et al. au analizat indicele de rezistență în artera ombilicală, pentru a determina dacă acesta poate contribui la stabilirea unui diagnostic mai precis de RCIU şi la identificarea fetuşilor mici care sunt supuşi riscului de hipoxemie cronică. Sporirea RI în artera ombilicală a avut o VPP de 53,3% din cazurile confirmate cu RCIU după naştere. La nou-născuții care au manifestat intrauterin schimbări ale RI în artera ombilicală, necesitatea de a fi internaţi în secția de terapie intensivă şi reanimare, frecvența şi gradul de gravitate a SDR au fost de 10 ori mai mari decât în lotul de control. Este important de a menționa că, în acest studiu, la niciun copil dintre cei care au avut fluxuri dopplerografice normale în artera ombilicală nu s-a înregistrat acidoză metabolică [67]. Fluxul diastolic inversat în artera ombilicală indică un grad avansat al compromiterii placentare şi se asociază cu obliterarea a mai mult de 70% din arterele vililor placentari terțiari [121]. Conform altor studii, fluxul diastolic nul sau revers în artera ombilicală este, de obicei, asociat cu RCIU sever şi oligoamnios [142].

Analizând datele prezentate, trebuie de menționat că în unele cazuri dereglarea stării funcționale a fătului nu este însoțită de schimbări pronunțare în circulația placentară. Rezultatele fals-pozitive şi fals-negative ale studiului dopplerografic al arterei ombilicale pot fi explicate

prin nerespectarea metodologiei de examinare şi de interpretare a datelor, de asemenea, prin includerea în unele cazuri a posibilităților compensatoare ale fătului. Totodată, luând în considerare verigile unui sistem funcțional unic mama–placenta–făt, cauzele dereglării statutului fetal pot fi atât factorii neplacentari, cât şi insuficiența circulatorie de geneză nelegată de hemodinamică.

Copiii cu RCIU au o probabilitate înaltă de supraviețuire fără consecințe grave, însă vor necesita o asistență calificată, deşi nu neapărat o terapie intensivă [15].

Rezultatele perinatale în cazul dereglărilor critice în artera ombilicală sunt extrem de nefavorabile. Savantul Brar H. [79] a comunicat despre pierderi perinatale de 50% în cazul fluxului diastolic negativ în arterele ombilicale; Mandruzzato G. et al. [136] – 63,6%; M. Militello et al. [143] – 74,6%, Yamamoto R. et al. [163] – 93,8%. Înregistrarea fluxurilor critice în artera ombilicală, în majoritatea cazurilor, denotă o suferință fetală, dar există studii în care nu s-au semnalat dereglări ale stării funcționale fetale. Astfel, conform datelor lui Nicolaides K. et al. [147], în 12% din cazurile asociate cu flux diastolic nul în artera ombilicală au fost înregistrate valori normale de PO_2 şi ale pH-ului sângelui din vena ombilicală. Studiile succesive au sugerat că artera ombilicală poate să nu fie unica care să determine rezultatele perinatale compromise. S-a stabilit că schimbările în ACM la fel pot contribui la prezicerea rezultatelor perinatale [129].

Rețeaua dezvoltată de capilare a creierului fetal, prezența anastomozelor arteri-ovenoase, acțiunea tonificantă a inervației simpatice sunt mecanismele de bază compensatoare care asigură o vascularizare adecvată a creierului. La examenul Doppler color este posibilă vizualizarea arterelor cerebrale principale, însă pentru un examen mai exact este de preferat artera cerebrală medie, care în proiecția măsurării diametrului biparietal are o prezentare optimă, cu posibilitatea de a obține un unghi de insonație de 10 grade (Figura 1.4).

Acest vas, care transportă 80% din tot sângele ce vine la creier, reprezintă o ramură de bază a circuitului Willis şi este cel mai accesibil pentru studiu [95]. În condiții normale, PI şi RI sunt semnificativ mai înalte în artera cerebrală medie decât în alte vase cerebrale. Viteza sângelui creşte odată cu progresarea sarcinii, iar PI şi RI descresc. În prezența hipoxemiei fetale, redistribuția hemodinamicii conduce la creşterea fluxurilor sangvine în creier, cord şi suprarenale şi, respectiv, la reducerea circulației sangvine la periferie. Acest fenomen poartă denumirea de „brain-sparing effect” şi este caracterizat prin creşterea vitezei end-diastolice, reflectată prin PI şi RI diminuate pe ACM [9, 168].

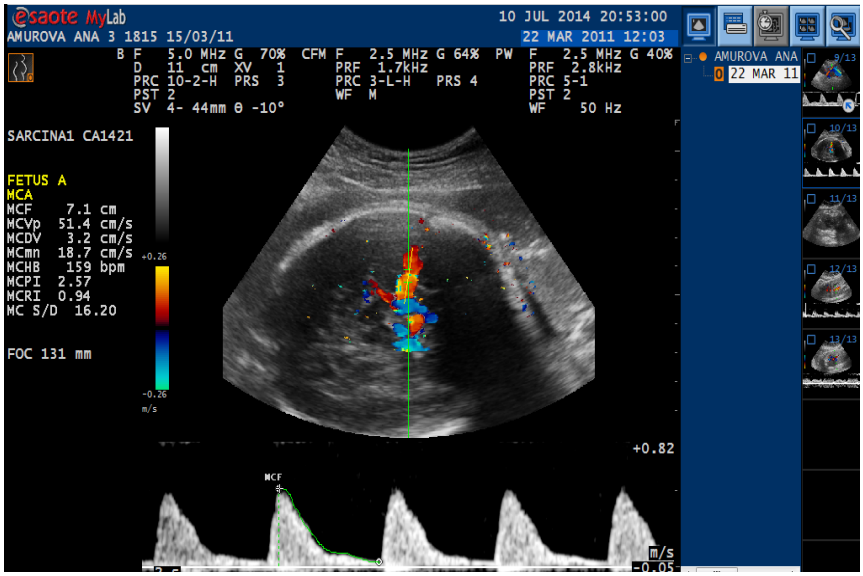


Fig. 1.4. Înregistrarea undei velocimetrice pe artera cerebrală medie.

Se presupune că fătul are „brain-sparing effect" atunci când raportul este sub percentila a 5-a pentru vârsta gestațională [90]. Alți autori au menționat că în cazul abrogării mecanismelor de adaptare la apariția hipoxiei fetale, viteza diastolică în acest vas se micşorează până la valori nule sau revers [110]. Alt studiu susţine concepţia că acelaşi efect poate fi studiat şi utilizând raportul cerebro-placentar [171].

Concomitent, un grup de savanţi au examinat fetuşii cu RCIU şi au descris o corelație între rezistența în vasele cerebrale şi oxigenarea fetală, menționând că scăderea progresivă a rezistenței a ajuns la nivelul minim cu 2 săptămâni înainte de decelerația frecvenței cardiace fetale [186]. Acest fapt ne sugerează că gradul maxim de adaptare vasculară la hipoxemie precede gradul critic de afectare a oxigenării fetale. În mod similar, Potts P. şi col. au descris o relație între răspunsul vascular cerebral şi hipercapnie [157]. În grupul hipoxemic, ca urmare a perfuziei placentare diminuate, PI în artera ombilicală este crescut, iar pe artera cerebrală medie PI este scăzut. În consecință, raportul PI dintre artera cerebrală medie şi artera ombilicală (MCA /UA) este redus [97]. Un studiu a dovedit că, concomitent cu deficitul sever de oxigen, a existat o creştere bruscă a PI în artera cerebrală medie, autorii sugerând că dilatarea vasculară poate fi suprimată prin dezvoltarea unui edem cerebral [175].

Literatura de specialitate relatează că un raport foarte scăzut cerebro-placentar este asociat cu morbiditatea şi mortalitatea perinatală crescute şi că luarea în calcul a ambilor indicatori

dopplerografici – valorile înregistrate în artera ombilicală şi RCP – sporeşte predicția unor rezultate perinatale nefavorabile, în comparație cu luarea în calcul doar a unui singur parametru [168]. Cu toate acestea, RCP nu pare să fie informativ ca valoare predictivă pentru rezultatul naşterii după 34 de săptămâni. Unii savanți, studiind viteza sistolică maximală pe artera cerebrală medie, susțin că masurarea concomitentă a PI şi a vitezei maximale în artera cerebrală medie oferă mai multă informație predictivă pentru prognozarea rezultatelor perinatale decât doar o singură măsurare. Viteza sistolică maximală este un indicator de prognoză pentru mortalitatea perinatală mai sensibil decât PI scăzut şi este indicat în investigarea fetuşilor care au un rezultat Doppler pe artera ombilicală anormal [139]. Însă, deoarece sunt puține studii, este necesar de a verifica datele prin intermediul altor cercetări. Unii cercetători consideră că o variabilitate înaltă a indicatorilor de rezistență periferică pe ACM nu permit folosirea acestui vas pentru stabilirea prognozei perinatale [145]. Alți cercetători susțin că prezența modificărilor în artera cerebrală medie influenţează rezultatele perinatale, în special instalarea acidozei metabolice, a hipotoniei, hipoglicemiei şi a unei morbidităţi sporite, astfel conducând la rezultate nefavorabile perinatale [5, 144].

Studiile efectuate după naştere, la vârsta de 7 ani, au raportat că fetuşii cu „brain-sparing effect" nu au avut un risc crescut de handicap neurologic moderat sau sever [146]. Astfel studiul dopplerografic pe arterele cerebrale medii, în cazurile sarcinilor cu RCIU a fătului, va constitui întotdeauna o provocare de a evalua riscurile şi beneficiile rezolvării premature a sarcinii, iar progresele atât în medicina fetală, cât şi în cea neonatală sunt de o importanță crucială pentru consilierea părinților şi gestionarea acestor sarcini. Ne propunem şi noi să analizăm unele dintre aceste date în studiul prezentat, pentru a face încă un pas spre dezvăluirea rolului fluxurilor din ACM în cazurile asociate cu RCIU a fătului.

Cu toate acestea, compensarea prin vasodilatație cerebrală este limitată şi după cum am menționat mai sus, un platou corespunzător valorii minimale a indicelui pulsatil (PI) în vasele cerebrale este atins cu cel puțin 2 săptămâni înaintea momentului când dezvoltarea fătului este pusă în pericol. Prin urmare, studiul fluxurilor dopplerografice pe vasele arteriale nu este suficient pentru monitorizarea în timp a fetuşilor cu RCIU. Conform unor studii, fluxurile cardiace şi cele venoase dau mai multă informație referitor la starea de bine sau compromisă a fătului [66].

Ductul venos (DV) joacă un rol major în circulația sângelui oxigenat de la placentă. Acesta furnizează date privind răspunsul cardiovascular fetal la circumstanțele intrauterine (Figura 1.5).

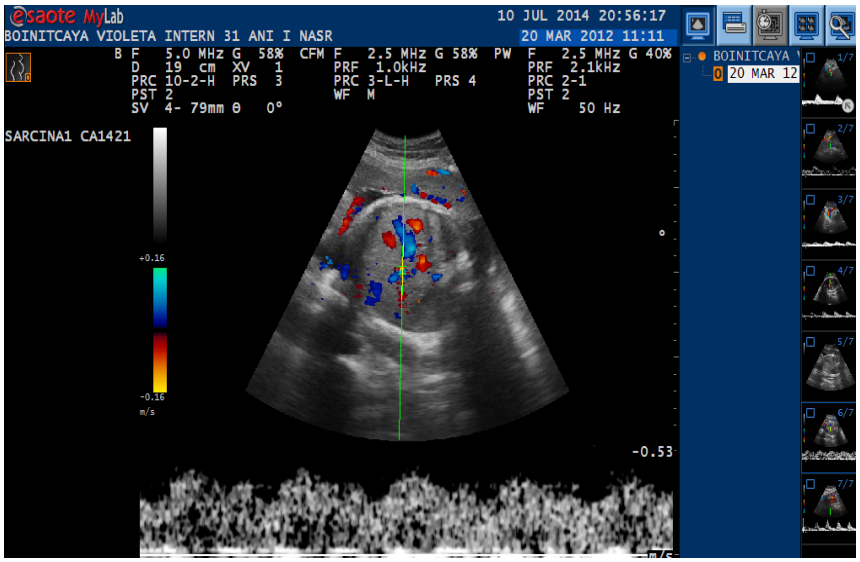


Fig.1.5. Înregistrarea undei velocimetrice pe ductul venos.

În condiții normale, 20-30% din sângele bine oxigenat de la placentă este şuntat direct prin DV în atriul drept, pe când 70% este direcționat spre ficat. Hipoxia fetală conduce la o sporire a şuntării sângelui prin DV, pentru a asigura cu oxigen organele vitale. La fetuşii compromişi de RCIU, mai mult de 70% din sângele din vena ombilicală este şuntat prin ductul venos, pentru a asigura o oxigenare mai bună a organelor vitale, iar perfuzia ficatului este micşorată cu 30% [179]. Acest fapt poate influența negativ proliferarea celulelor în organele fetale, deoarece ficatul sintetizează multipli factori de creştere. Reducerea îndelungată a asigurării suficiente a ficatului cu sânge poate constitui o verigă importantă în RCIU. Diagnosticarea şuntării sporite prin DV, folosind Doppler noninvaziv, poate facilita recunoaşterea timpurie a stării fetale compromise.

Fluxul sporit prin DV îi permite fătului afectat de RCIU să supraviețuiască o perioadă considerabilă de timp, în special la fetuşii sub 30 s.a. Dacă miocardul este insuficient asigurat cu oxigen, el devine rigid şi presiunea venoasă centrală creşte. Acest fenomen poate fi reflectat prin viteza fluxului sangvin la nivelul ductului venos [140]. În cazul hipoxiei, reacția principală a DV venos este vasodilatația. Folosind observația USG, Bellotti M. şi col., în 1998 şi 2004, au demonstrat o mărire a diametrului DV în RCIU [72]. Fluxurile în acest vas s-au dovedit a fi extrem de modificate atunci când fătul este compromis sever, astfel impunând necesitatea de rezolvare urgentă a sarcinii [69], iar fluxurile patologice în DV pot furniza date pentru rezultate perinatale nesatisfăcătoare. În prezent, rezultatele analizei profilului velocimetric al circulației sangvine în DV servesc ca indicator al decompensării circulatoare. Astfel, într-un studiu [100],

5% dintre fetuşii cu flux inversat în ductul venos au decedat intrauterin. Studii efectuate la fetuşii cu RCIU au demonstrat că, în vena cavă inferioară şi în ductul venos, o apariție a fluxului revers în timpul contracției atriale reprezintă o deteriorare progresivă fetală, sugerând un gradient de presiune foarte înalt în atriul drept. Presiunea venoasă înaltă induce o scădere a vitezei la sfârşitul diastolei în vena ombilicală, provocând pulsații tipice end-diastolice. Dezvoltarea acestor pulsații este aproape de debutul anormal al ritmului cardiac şi este frecvent asociată cu acidemia fetală şi modificări endocrine [154].

Vizualizarea arterelor coronare coincide cu momentul deteriorării fluxurilor venoase, care apar cu 24 de ore înaintea vizualizării arterelor date. Această asociere sporeşte importanța supravegherii fluxurilor velocimetrice venoase la pacienții cu RCIU, modificarea cărora reprezintă un risc sporit pentru hipoxemie, acidemie şi un prognostic rezervat [127].

Examenul Doppler fetal venos este util în monitorizarea fătului cu RCIU. Fluxul venos normal sugerează continuitatea compensării fetale, în timp ce fluxul anormal indică deteriorarea mecanismelor hemodinamice.

În cadrul studiului fluxurilor venoase, s-a observat că fetuşii cu RCIU cu flux venos anormal au un prognostic perinatal mai nefavorabil în comparație cu acei care au schimbări numai la nivelul arterei ombilicale şi celei cerebrale medii. La fetuşii cu PI redus în artera cerebrală medie, examenul Doppler venos permite monitorizarea deteriorărilor succesive [139]. S-a stabilit că aprecierea indicatorilor în ductul venos are o importanță mult mai mare pentru prognozarea rezultatelor perinatale decât cardiotocografia [162]. Altă sursă bibliografică indică că prezenţa fluxurilor patologice pe ductul venos este asociată cu o mortalitate sporită ($p<0,002$), dar nu influenţează morbiditatea[87].

La momentul actual mai există, însă, contradicții între datele obținute privind caracterul modificărilor hemodinamice în ductul venos şi perioada apariţiei varietăților patologice. La fel, a fost înregistrată micşorarea vitezelor fluxurilor sangvine la nivelul ductului venos în toate fazele ciclului cardiac proporțional cu agravarea stării intrauterine a fătului. Полянин А.А et al. [49], de asemenea, au înregistrat viteze reduse pe ductul venos la fetuşii compromişi, diagnosticați cu RCIU. Un grup de savanţi [126] au depistat schimbarea vitezelor indicatorilor hemodinamici doar în faza sistolei atriale, pe când primele două faze nu erau modificate. Astfel, datele publicate în literatură referitor la modificările hemodinamice pe ductul venos poartă un caracter contradictoriu. Nu există o părere clară dacă are vreun avantaj faptul de a menţine sarcina până la apariția fluxurilor critice în ductul venos sau este mai bine să fie finisată până la apariția acestora. E necesar de a menționa că indicatorii velocimetrici venoşi au o sensibilitate sporită în

prezicerea pH-ului sangvin modificat, adică a acidozei fetale [66]. În acest context, sunt foarte importante concluziile precum că dezvoltarea postnatală a fătului în RCIU nu depinde de gradul lui, ci de valorile echilibrului acido-bazic şi, în special, ale pH-ului [138]. Merită să fie luate în considerare şi părerile opuse, care susțin că nu există o corelare clară între rezultatele perinatale şi indicatorii velocimetrici în ductul venos [160]. Astfel, datele publicate privind modificările hemodinamice în ductul venos sunt destul de controversate.

Cele expuse mai sus impun necesitatea efectuării în continuare a studiilor în această direcție.

În gestionarea fătului cu RCIU înainte de 33 de săptămâni de gestație, există incertitudini cu privire la necesitatea inducerii naşterii înainte de apariția semnelor de hipoxemie severă, cu un risc de dezvoltare a complicațiilor legate de prematuritatea neonatală, sau naşterea ar trebui să fie amânată, dar cu riscul expunerii prelungite la hipoxie. Conform studiilor efectuate, vârsta gestațională la naştere şi combinarea dintre viteza maximală sistolică în artera cerebrală medie şi revers flow în ductul venos în RCIU în sarcinile premature sunt parametrii optimi de predicție a mortalității perinatale. Descreşterea mortalității, care depinde de fiecare săptămână de viață intrauterină, trebuie avută în vedere atunci când decizia de a declanşa naşterea este luată pâna la 30 desăptămâni de gestație [139].

În literatură sunt puține date care ar reflecta relația dintre gradul de retard fetal, schimbările hemodinamice la nivelul diferitor vase studiate intrauterin şi rezultatele perinatale în cazul naşterilor premature. În cercetările sale, Bilardo et al. au încercat să stabilească relația dintre schimbările longitudinale din dopplerografie şi rezultatele perinatale în RCIU al nou-născuților prematuri vizavi de mortalitatea perinatală, de apariția displaziei bronhopulmonare, de hemoragiile intraventriculare severe [76]. S-a observat că rezultatele au depins de vârsta gestațională – morbiditatea şi mortalitatea perinatală erau mult mai mari la VG sub 30 s.a.; aceasta este valabil şi pentru cazul în care s-au înregistrat valori patologice în ductul venos. Reducerea potențialului de creştere fetală, care se reflectă prin sporirea rezistenței vasculare în artera ombilicală, este urmată de descreşterea rezistenței vasculare în artera cerebrală medie şi de un declin al indicelui lichidului amniotic [98].

Atunci când compromiterea fetală progresează, există o creştere constantă continuă a rezistenței fluxului sangvin în artera ombilicală, în timp ce indicele Doppler ai fluxurilor venoase degenerează într-o gamă largă de distribuție [74, 155]. Ca urmare, se tulbură sistemului de autoreglare la făt, caracterizându-se prin apariția fluxurilor reverse în artera ombilicală şi prin fluxuri anormale, adică flux nul şi revers în ductul venos. Dacă fătul nu este extras la această

etapă a schimbărilor hemodinamice, survine decesul antenatal [119]. Totodată, rata acestor stări patologice este variabilă şi parţial determinată de gradul de disfuncţie placentară [186].

Studiul în complex al hemodinamicii are un rol important în cercetarea succesivităţii modificărilor circulaţiei sangvine la făt în RCIU. O atenţie deosebită se acordă studierii hemodinamicii în vasele arteriale [73, 74, 139], dar rămâne neclară succesivitatea schimbărilor hemodinamice în ACM. Aceasta denotă un grad scăzut de informativitate a studiului fluxurilor în ACM pentru aprecierea stării intrauterine a fătului. Lipsa unui număr mai mare de studii ale hemodinamicii în complex lasă deschisă întrebarea referitor la cele mai importante criterii de diagnostic în aprecierea dereglărilor circulatorii pentru o condiută obstetrical adecvată. Cel mai important moment în aprecierea stării intrauterine a fătului afectat de RCIU este stabilirea momentului oportun de finalizare a sarcinii. Pentru aceasta, este necesar de a elabora o condiută obstetricală raţională, cu scopul de a micşora rezultatele negative postnatale. Unii autori propun în calitate de indicaţie pentru finalizarea sarcinii schimbările pe artera cerebrală medie [118, 143], alţii – în ductul venos [94, 111, 131, 135, 185], pe când mai mulţi cercetători susţin ideea că în rezolvarea sarcinii este necesar de a se orienta după modificările din artera ombilicală [60, 74, 86]. Sunt lucrări în care este demonstrată o necorespundere între gradul de modificări hemodinamice, gradul de retard fetal şi dereglarea circulaţiei sangvine placentare [178].

Din cauza lipsei criteriilor clare de definire a gradului de afectare a circulaţiei materno-fetale, a caracterului modificărilor hemodinamice, a unei conduite ecografice definite de monitorizare şi rezolvare a cazurilor de RCIU a fătului, această problemă rămâne în discuţie până în prezent. Astfel, cele expuse mai sus impun necesitatea studiului în direcţia dată şi crearea unui algroitm propriu de monitorizare a fetuşilor cu patologia respectivă.

1.4. Concluzii la capitolul I

1. Incidenţa înaltă a morbidităţii şi mortalităţii perinatale asociate unui diagnostic tardiv şi insuficient, lipsa criteriilor ecografice discriminante în stabilirea diagnosticului de RCIU a fătului impune necesitatea studierii problemei în cauză.
2. Studiul complex al hemodinamicii fetale are o mare importanţă pentru aprecierea succesivităţii modificărilor circulatorii la fătul cu RCIU şi pentru evaluarea stării lui funcţionale.

3. Actualitatea problemei conduitei sarcinilor cu RCIU a fătului determină necesitatea studiului ecografic desfăşurat pentru a stabili consecințele perinatale în funcție de modificările constatate la examenele ecografice şi dopplerografice.
4. În prezent există multiple protocoale contradictorii de monitorizare a fetuşilor cu RCIU. Elaborarea unui algoritm de conduită ecografică bazat pe criterii ecografice discriminante ar permite reducerea prematurităţii iatrogene şi micşorarea morbidităţii şi mortalităţii fetale.
5. În literatura de specialitate există puţine date cu referire la corelarea dintre gradul de afectare a placentei şi diverse modificări ecografice-dopplerografice prezente în RCIU a fătului, de aceea este oportună efectuarea analizei situaţiei în acest context.

2. MATERIALE ŞI METODE

2.1. Organizarea cercetării

Cercetarea a fost efectuată în secţia de ecografie perinatală a IMSP Institutului Mamei şi Copilului din Republica Moldova. Datele au fost colectate pe parcursul anilor 2010-2013.

Au fost programate următoarele tipuri de studiu: descriptiv, caz-control şi morfologic.

Studiul descriptiv, după volumul eşantionului integral, a permis descrierea fenomenului cercetat în funcţie de persoană, spaţiu şi timp. Caracteristicile de persoană includ vârsta, statutul social etc. ale femeilor gravide la care s-a diagnosticat RCIU a fătului. În funcţie de spaţiu, aceste fenomene sunt analizate în mediul urban şi în cel rural, pe întreg teritoriul Republicii Moldova, dat fiind faptul că la IM şi C sunt concentrate cazurile cu evoluţie patologică a sarcinii din toată republica.

Pentru determinarea numărului necesar de unităţi de observaţie pentru studiul caz-control este utilizată următoarea formulă:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \cdot (Z_\alpha + Z_\beta)^2 \cdot P \cdot (1-P)}{(P_o - P_1)^2} \qquad (2.1).$$

unde:

P_0 – proporţia expuşilor din populaţia generală. Conform datelor statistice oficiale, numărul de sarcini premature cu retard de dezvoltare a fătului în medie pe Republica Moldova (aa. 2008-2010) este de 18,0% (P_0=0,18) din numărul total de sarcini cu retard de dezvoltare a fătului;

P_1 – valoarea estimată a proporţiei expuşilor din lotul cazurilor;

$$P_1 = P_0RP / 1 + P_0 (RP - 1). \qquad (2.2)$$

unde:

RP – probabilitatea rezultatului obţinut printre subiecţii expuşi împărţit la probabilitatea rezultatului printre subiecţii care nu au fost expuşi se specifică de cercetător şi este egală cu 3.

$$P_1 = P_0RP / 1 + P_0 \ (RP - 1) = 0,18 \times 3 / 1 + 0,18(3 - 1) = 0,40$$

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,29$$

Zα – valoarea tabelară;

Z_β – valoarea tabelară.

Când „***α***” – pragul de semnificaţie - este de 5%, atunci coeficientul Zα =1,96.

Când „***β***” – puterea statistică a comparaţiei - este de 0,05, atunci coeficientul Z_β = 1,28.

f = proporția subiecților care se aşteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat q = 1/(1-f), f=10,0% (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0{,}1)} \times \frac{2 \cdot (1{,}96 + 1{,}28)^2 \cdot 0{,}29 \cdot 0{,}71}{(0{,}18 - 0{,}40)^2} = 99$$

Aşadar, pentru studiu numărul de gravide cu RCIU a fătului cu VG până la 36+6 s.a. trebuie să constituie nu mai puțin de 99 de cazuri, însă noi am inclus în cercetare 111 cazuri (lotul L_1).

Lotul de control (lotul L_0) a inclus 116 femei gravide fără date de RCIU, normotensive, cu evoluție fiziologică a sarcinii fără abatere de la normă a datelor fetometriei la examenul ecografic, cu volum normal de lichid amniotic şi dezvoltare normală a fătului, la care a avut loc naşterea prematură la VG de 24-36+6 săptămâni amenoree.

Criteriile de includere în cercetare au fost:

- naşterea prematură;
- vârsta gravidelor;
- statutul social;
- vârsta gestațională stabilită cu certitudine până la 20 s.a.;
- prezența sau lipsa afecțiunilor infecțioase şi neinfecțioase, de asemenea, a patologiilor ginecologice şi a preeclampsiei, a anamnesticului obstetrical agravat (AOA);
- datele biometriei şi stabilirea corelării dintre diferiți parametri antropometrici, raportul lor cu percentilele pentru VG, datele examinărilor ecografice anterioare, masa estimativă la naştere şi masa reală după naştere, toate fiind analizate după percentilele de masă, fluxurile velocimetrice Doppler, adică indicele de rezistență (RI), indicele pulsatil (PI) pe artera ombilicală, arterele uterine, artera cerebrală medie şi ductul venos; prezența sau lipsa fluxurilor critice în aceste vase, diverse corelări dintre aceşti parametri pentru vasele incluse în studiu; studiul placentei şi lichidului amniotic;
- modalitatea de naştere, cauzele ce au provocat naşterea prematură, sexul nou-născutului, analiza rezultatelor perinatale, cum ar fi scorul Apgar la primul şi la al 5-lea minut de viață, necesitatea internării în secția RTI sau în secția FNN, prezența sau lipsa hipoxiei fetale şi a acidozei la nou-născuți, morbiditatea şi mortalitatea nou-născuților.

- **Criteriile de excludere au fost**:
- fetuşii constituţionali mici;
- sarcinile gemelare;
- malformaţiile fetale incompatibile cu viaţa;
- aneuploidiile.

Pentru studiul morfologic, conform cerinţelor, sunt necesare 5,0% din cazurile analizate.

Metode de acumulare a datelor primare

Noi am elaborat un chestionar care include 55 de întrebări privind datele generale despre paciente, rezultatele investigaţiilor clinice, paraclinice, de laborator şi morfologice.

2.2. Metode clinice şi paraclinice de investigare

În studiu au fost incluse gravidele care cunoşteau exact vârsta gestaţională şi la care s-a determinat RCIU în cadrul monitorizării în dinamică a datelor fetometrice (a fost prezentă aplatizarea curbei individuale de creştere a fătului). Datele rezultatelor ecografice utilizate în studiul dat au fost colectate cu cel mult 2 zile înainte de naştere. Rezultatele sarcinii au fost analizate conform datelor fişelor de observaţie clinică ale pacientelor şi fişelor medicale ale nou-născuților. În calcul au fost luate datele anamnestice, clinice şi paraclinice despre gravidă, VG la momentul producerii naşterii, datele obţinute la examenul ecografic al sarcinii (studiul morfologiei fetale, datele antropometrice ale fătului, rezultatele analizei curbelor velocimetrice Doppler, cantitatea lichidului amniotic, aprecierea stării placentei), rezultatele perioadei imediat după naştere şi în cea neonatală precoce (primele trei zile după naştere, moment ce reflectă stare intrauterină anterioară a fătului): scorul Apgar la primul şi al 5-lea minut de viață, prezența, necesitatea de îngrijire în secția de terapie intensivă şi reanimare, datele paraclinice şi de laborator, gradul de prematuritate, durata suportului respirator, mortalitatea şi morbiditatea prin patologiile: SDR, pneumonia, intoleranţa alimentară, enterocolita ulcero-necrotică, sepsisul.

Criteriul pentru selectarea gravidelor în lotul de bază a fost valoarea MEF, stabilită la examenul ecografic, sub percentila a 10-a conform standardelor ultrasonografice de masă a fătului [108]. În studiu nu au fost incluşi fetuşii cu malformaţii incompatibile cu viața şi aneuploidii. Cu scopul de a avea loturi comparabile de studiu privind VG, lotul de control l-au constituit gravidele normotensive, fără date de patologie infecţioasă, cu evoluţie fiziologică a sarcinii şi fără careva abateri de la normă la examenul ecografic în ceea ce priveşte datele

fetometriei, volumul lichidului amniotic şi aspectul placentei, la care s-a produs naşterea prematură. În lotul de bază au fost incluse 111 gravide, în lotul de control – 116.

Vârsta gestațională a fost stabilită pe baza datelor ultimei menstruații, fiind corijat după examenele ecografice efectuate până la 20 de săptămâni de amenoree.

S-a luat în considerare modalitatea de naştere, a fost sau nu naşterea indușă, a avut sau nu a avut loc ruperea prematură a membranelor amniotice; de asemenea, a avut loc sau nu decolarea prematură a placentei normal inserate.

Examenul ecografic a fost efectuat la aparatele *Esaote My Lab* 40 şi *Esaote My Lab 15*, având sonde convexe cu frecvența de 3,3-6,6 MHz, prin metoda transabdominală, folosind programul obstetrical ce funcționează în regim real şi posedă funcția Doppler duplex.

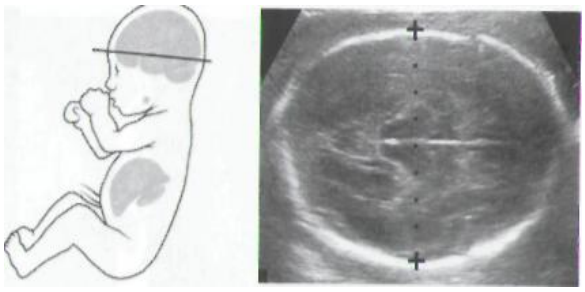
Înainte de înregistrarea fluxurilor dopplerografice, s-a efectuat examenul în regim B după metodologia standard pentru trimestrele II şi III de sarcină.

Studiul ecografic în regim B

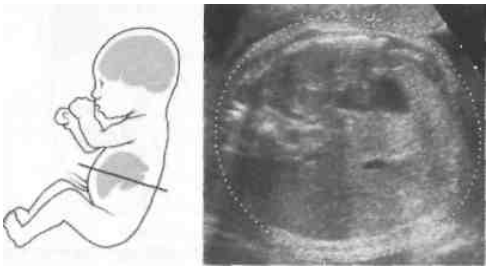
A fost studiată corespunderea dimensiunilor fetale vârstei gestaționale pe baza măsurării circumferinței craniene, diametrului biparietal, circumferinței abdomenului, lungimii femurului. (Figura 2.1). Rezultatele obținute au fost corelate cu normogramele curbelor de percentilă Hadlock 84 [107].

Masa estimativă fetală a fost calculată conform formulelor Hadlock 1990 [109], folosind curbele de percentile.

BPD, CC



CA



FL

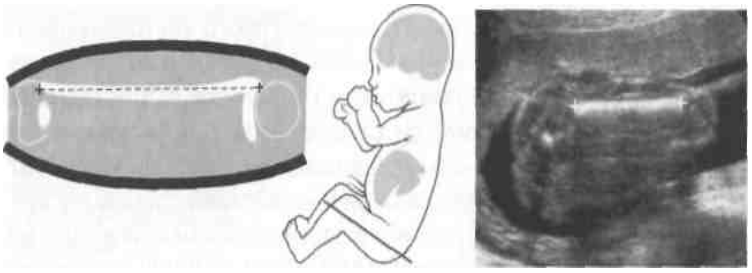


Fig. 2.1. Proiecțiile standard pentru efectuarea măsurărilor fetometrice intrauterine – diametrul biparietal (BPD), circumferința craniului (CC), circumferunța abdomenului (CA), lungimea femurului (FL) [43].

A fost studiată anatomia fetală şi prezența sau lipsa markerilor pentru aberații cromozomiale sau pentru alte patologii fetale.

De asemenea, au fost analizate aspectul şi localizarea placentei. Volumul lichidului amniotic a fost apreciat după valoarea indicelui amniotic, fiind corelat cu nomogramele de corespundere pentru o anumit vârstă gestațională (J. Phelan et al., 1987) [40].

Dopplerografia fetală a fost efectuată cu utilizarea valorilor minime ale filtrului de 50 MHz, în stare de repaus motoriu şi respirator fetal. Unghiul de insonație nu depăşea 60 de grade, iar lățimea ferestrei acustice acoperea în totalitate diametrul vasului.

Pentru studiul fluxurilor sangvine în arterele uterine, inițial se localiza artera iliacă comună cu spectru tipic, ce se caracterizează printr-o pulsație înaltă în faza sistolei şi flux inversat în diastolă, prin rotirea ulterioară a sondei mediane până la înregistrarea undei specifice a arterei

uterine (Figura 2.2). În cadrul examenului a fost calculat indicele pulsatil (PI) şi indicele de rezistenţă (RI). Studiul în toate cazurile a fost efectuat pe ambele artere uterine. Ca valoare velocimetrică a fluxurilor în arterele uterine s-a luat media dintre valorile PI sau ale RI pe ambele artere ce s-au raportat la normogramele pentru fluxurile din aceste artere pentru diverse vârste gestaţionale. În cazul PI s-au folosit nomogramele lui D. Arduinu et al. (1990) [41], iar în cazul RI – indicatorii percentilelor pentru arterele uterine, propuşi de Медведев М. şi Юдина Е. (1999) [40]. Au fost considerate patologice valorile indicatorilor velocimetrici studiaţi situate peste percentila a 95-a pentru vârsta gestaţională.

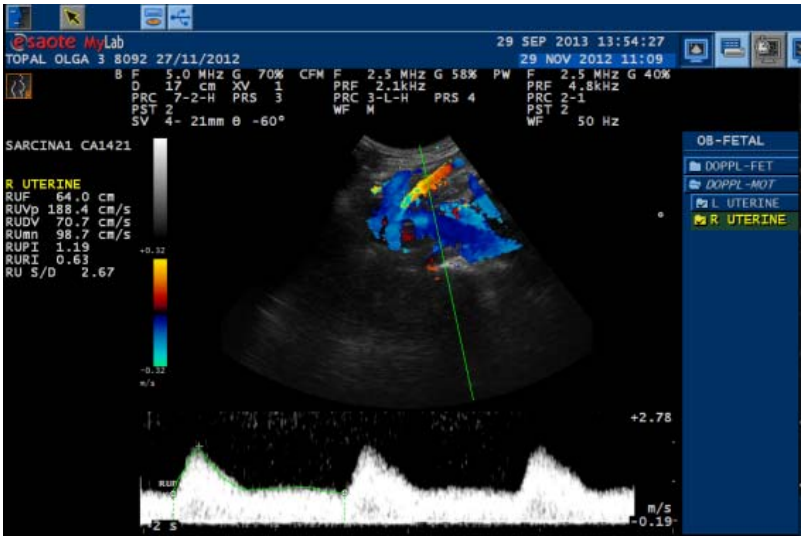


Fig. 2.2. Flux normal în artera uterină în sarcină.

Hemodinamica în artera ombilicală s-a înregistrat în porţiunea medie a ei la o distanţă suficientă de la locul inserţiei în placentă şi al intrării în cavitatea abdominala a fătului (Figura 2.3).

În cazul arterei ombilicale, la fel au fost studiate PI şi RI. Valorile obţinute au fost comparate cu indicatorii normativi pentru vârsta gestaţională. În cazul PI s-au folosit nomogramele lui K. Harrington (1995) [41], în cazul RI au fost utilizaţi indicatorii percentilelor propuşi de Медведев М.şi Юдина Е. (1999) [40]. Au fost considerate patologice valorile indicatorilor velocimetrici studiaţi situate peste de percentila a 95-a pentru vârsta gestaţională.

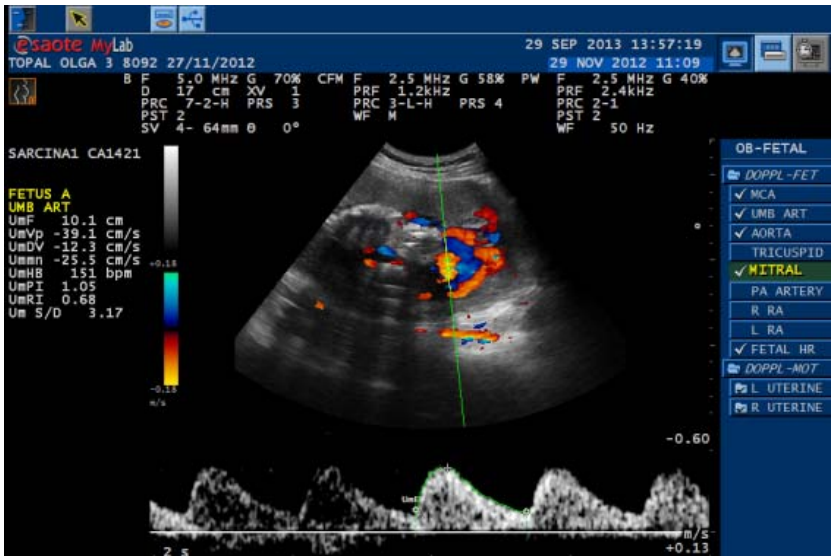


Fig. 2.3. Flux normal în artera ombilicală în sarcină.

Gradul de insuficiență circulatorie s-a stabilit în conformitate cu clasificarea propusă de Медведев М. (1996) [42], care presupune:

- Gradul I:

A. dereglarea circulației utero-placentare cu flux feto-placentar normal;

B. dereglarea circulației feto-placentare cu indicatori utero-placentari păstrați.

- Gradul II – dereglarea la nivelul ambelor circulaţii, fără a atinge nivelurile critice.
- Gradul III – flux 0 sau revers flow în artera ombilicală cu indicatori normali sau patologici în arterele uterine.

Cazurile care nu au fost însoţite de insufucienţă circulatorie au fost apreciate ca insuficienţă circulatorie de gradul „0”

Studiul fluxurilor în artera cerebrală medie s-a efectuat la nivelul cercului lui Willis, în secțiune axială a capului fetal, la nivelul pedunculilor cerebrali (Figura 2.4) în stare de repaus total fetal. Studiul hemodinamicii a fost efectuat pe artera poziționată mai aproape de sondă, cu analiza ulterioară a PI, RI şi a raportului cerebro-placentar (RCP). Toți indicatorii obținuți au fost raportați la percentilele pentru vârsta gestațională. Au fost folosite nomogramele: pentru RI – J. Kurmanavicius et al. (1997) [128]; pentru PI – Arduini et al. (1990) [62]. Au fost considerate patologice valorile sub percentila a 5-a conform vârstei gestaționale, atât pentru PI, cât şi pentru RI. În cazul RCP, ca indicator patologic a fost considerată valoarea mai mică de o unitate.

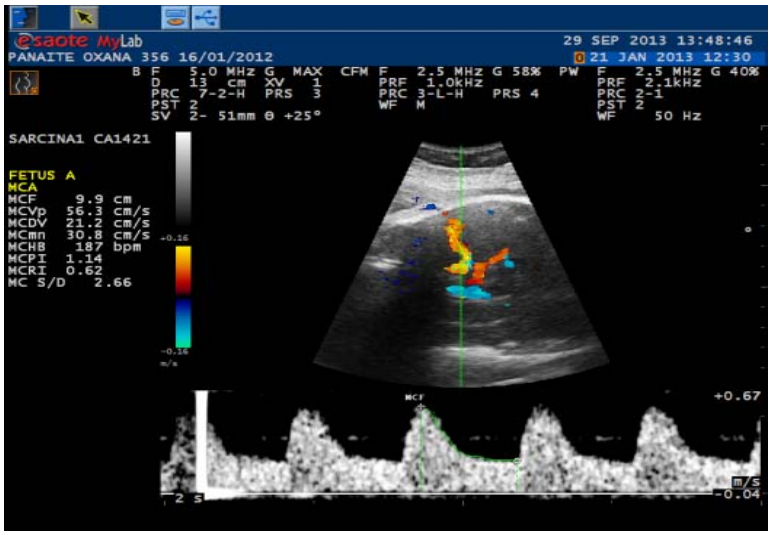


Fig. 2.4. *Flux normal pe ACM la făt.*

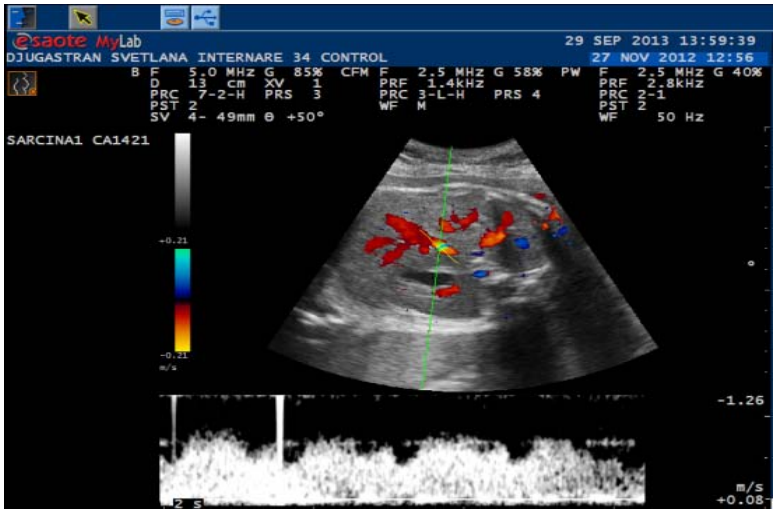


Fig. 2.5. *Flux normal pe ductul venos la făt.*

Hemodinamica venoasă a fost apreciată la nivelul ductului venos. Proiecția anatomică a localizării ductului venos reprezintă porțiunea superioară a abdomenului fetal. Folosind această proiecție, zona de interes se localizează în așa fel, încât să includă vena cavă inferioară și vena ombilicală. Proiecția dată ne permite să localizăm ductul venos, care se identifică bine în regimul dopplerografic datorită colorației mozaicale (Figura 2.5). În cazul studiului ductului venos, s-a

luat în calcul prezența fluxului diastolic cu păstrarea valorilor fiziologice, lipsa fluxului diastolic şi fluxului revers în timpul diastolei pe ductul venos.

Metode de laborator

La fiecare gravidă a fost determinat nivelul în sânge al hemoglobinei şi al hematocritului, s-a stabilit nivelul de proteină în urină la analizatorul hematologic *F-500* (Japonia) cu reactivul *Uni-Hem* (Rusia).

Examinarea nou-născuților

Studiul nou-născuţilor a fost efectuat în secţia Reanimare şi Terapie Intensivă a nou-născuţilor şi în secţia de Fiziologie a nou-născuţilor din cadrul Institutului Mamei şi Copilului, RM. Vârsta de gestaţie la naştere a fost evaluată conform scorului Ballard. Pentru confirmarea RCIU după naştere a fost efectuată corelarea dintre masa estimativă cu masa la naştere, conform curbei de creştere pentru copiii prematuri [103].

Starea nou-născuților la naştere a fost apreciată conform scorului Apgar la primul şi la al 5-lea minut de viață. Nou-născuții au fost supuşi următoarelor examinări:

- Analiza generală a sângelui la analizatorul hematologic *F-500* (Japonia), cu reactivul *Uni-Hem* (Rusia).
- Aprecierea glicemiei în sângele nou-născutului în prima zi de viață prin metoda enzimatică, cu reactivul *Bio-Systems*. Au fost considerate patologice valorile mai mici de 2,8 mmol/l.

Stabilirea datelor privind acidoza metabolică (AM) în prima oră de viață a nou-născutului, determinând echilibrul acido-bazic (pH, exces de baze-BE, HCO_3) cu analizatorul de gaze Ciba-corning Analyzers 348, folosind reagentul 3487.382/6.838 Cal-Pak CD 104227AD. Criterii pentru prezenţa acidozei metabolice au fost considerate: HCO_3<18 mmol/l sau BE < -4mEq/l şi pH<7,25. Forma compensată a AM s-a stabilit la o valoare a pH-ului de 7,15-7,24, forma subcompensată la aprecierea pH-ului în intervalul 7,01 -7,14 şi, respectiv forma decompensată s-au stabilit la prezenţa unui pH mai mic de 7 [80].

Gradul de prematuritate a fost apreciat conform sistemului de punctaj al G.M. Dementieva [36]. Prezența SDR a fost apreciată conform scorului Silverman-Andersen [176]. S-a menționat necesitatea internării nou-născutului în secția RTI sau în secția de FNN.

Decursul perioadei neonatale precoce a fost apreciat în corelare cu faptul dacă a fost sau nu un deces perinatal, cu scorul Apgar la minutul 1 şi al 5-lea de viață al nou-născutului, cu gradul de prematuritate a nou-născutului, cu prezența SDR şi necesitatea suportului respirator, prezența sau

lipsa acidozei metabolice, prezența icterului, hipotensiunii, hipoglicemiei. A fost analizată morbiditatea, în general, şi pe unități nosologice aparte, unde au fost incluse: pneumonia, intoleranța alimentară, enterocolita ulcero-necrozantă, sepsisul, hemoragia gastrointestinală, boala membranelor hialinice, şocul septic. Scorul Apgar a fost posibil de apreciat la 102 nou-născuţi vii. Dat fiind faptul că un copil a decedat imediat după naştere, iar altul în primele minute după naştere,un nou-născut a fost ulterior exclus din studiul rezultatelor perinatale, iar la 101 nou-născuţi a fost posibilă aprecierea gradului de prematuritate a nou-născutului, prezenței SDR şi acidozei metabolice; restul 100 de copii au fost analizaţi conform întregului plan se studiu.

Metode morfologice

Explorările morfologice s-au efectuat pe 30 complexe placentare, acestea fiind repartizate în 2 loturi: lotul de bază (n=15 cazuri) şi lotul de control (n=15 cazuri) prin utilizarea metodelor de morfometrie (organometrie, macrometrie) şi investigații histologice. S-au prelevat câte 6-7 probe (1,0x1,0x0,5 cm) din diverse zone ale discului (zona marginală, excentrică şi centrală) şi ale anexelor placentare (membrane+cordon). Inițial, probele tisulare se fixau în sol. Formol de 10% pe o perioadă de 6-12 ore, ulterior ele fiind procesate conform standardului morfopatologic utilizând rețeaua de histoprocesare şi colorație automatizată „DIAPATH". Ca prototip în estimarea particularităților în loturile comparabile s-a utilizat aspectul morfofuncțional placentar la vârsta de gestație de 35-36 săptămâni fără RCIU a fătului. La etapa de colorație s-au utilizat metodele H&E şi Van Gieson (VG). Examinarea histologică s-a efectuat la microscopia convențională cu utilizarea microscoapelor: Calr Zeiss şi Micros. Imaginile – Canon PowerShot A1000IS, captate în format – JPEG. Cercetările s-au efectuat la baza departamentului Morfopatologic al IMSP IM şi C în perioada a.a. 2010-2012.

Analiza statistică a fost efectuată cu utilizarea metodelor de analiză variațională, corelațională, regresională, clusteriană (dendrograme), scanare multiplă, construirea histogramelor, utilizându-se pachetul de Soft STATISTICA 7.0. al companiei StatSoft. Inc (SUA), 2006.

2.3. Caracteristica generală a loturilor de cercetare

În lotul de studiu au fost incluse 227 de gravide, din care 111 au constituit lotul de bază, adică gravide la care s-a diagnosticat RCIU a fătului, şi 116 gravide au alcătuit lotul de control – însărcinate aparent sănătoase, la care fetuşii nu prezentau anumite date de patologie intrauterină. Vârsta medie a gravidelor din lotul de bază a constituit 26,73±0,579 ani (cu limita inferioară de

16 ani şi limita superioară de 46 ani), ce nu s-a deosebit esenţial de vârsta gravidelor din lotul de control – 27,22 ±0,567 ani (cu limita inferioară de 16 şi limita superioară de 43 de ani) (p>0,05).

Numărul gravidelor din ambele loturi de studiu, la care s-a produs naşterea până în 28 de săptămâni amenoree, a fost de 12 cazuri, în intervalul de la 28 s.a. până la 32^{+6} s.a. – 97 de gravide, cazurile de naştere prematură de la 33 s.a. la 36^{+6} s.a. au fost în număr de 118. În urma analizei, nu a fost stabilită o diferenţă semnificativă în VG în loturile comparate (p>0,05), fapt ce ne permite să facem o estimare obiectivă a loturilor de studiu. Frecvenţa naşterilor premature, atât în lotul de bază, cât şi în cel de control, la diferită VG, nu a manifestat fluctuaţii mari. Cea mai sporită rată de naşteri premature a fost înregistrată după VG de 33 s.a. (55,9%), pe când naşterile până la VG de 28 s.a. au fost într-un procent mic (5,4%), date care demonstrează încă o dată că atât RCIU a fătului, cât şi naşterea prematură de etiologie neelucidată mai des au loc după 33 s.a. (Figura 2.6), fapt ce corespunde cu momentul când placenta începe să nu mai facă faţă cerinţelor crescute ale organismului fetal, ce se află în această perioadă la etapa unei dezvoltări vertiginoase a ţesuturilor şi organelor, necesitând o cantitate maximă de oxigen şi substanţe nutritive.

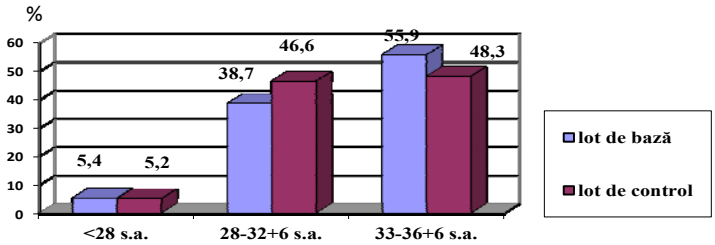


Fig. 2.6. Frecvenţa(%) naşterilor premature în lotul de bază şi în cel de control în diferite grupuri privind vârsta gestaţională.

Mortalitatea perinatală în lotul fetuşilor afectaţi de RCIU a fost prezentă în 11 cazuri (99,09±28,36‰), dintre care moartea antenatală s-a înregistrat la 9 (81,08±25,91‰) gravide şi a avut loc în 90% din cazuri în grupul cu VG de $28\text{-}32^{+6}$ s.a., decesul neonatal precoce a fost prezent în 2 (19,6±13,73‰) cazuri, ambele producându-se la 36 s.a. Astfel, s-a înregistrat o diferenţă semnificativă faţă de lotul de control, unde nu a fost niciun caz de deces perinatal (p<0,001). Deci, mortalitatea perinatală la fetuşii afectaţi de RCIU este destul de înaltă şi, în special, se produce la o vârstă gestaţională extrem de mică.

În ceea ce priveşte sexul copiilor din loturile comparate, în lotul de bază băieţi s-au născut în 47 de cazuri (42,3±4, 69%), fetiţe – în 64 de cazuri (57,7±4,69%); în lotul de control, aceşti indicatori au constituit: băieţi – 57 de cazuri (49,1±4,64%), fetiţe – 59 de cazuri (50,9±4,64), fără ca să fie înregistrată o diferenţă semnificativă statistic în privinţa sexului fetal în loturile comparate (p>0,001).

Conform statutului social, s-a constat următoarea tendinţă: casnicele au o probabilitate mai mică să dezvolte RCIU a fătului, dat fiind faptul că sunt scutite de munca în condiţii dăunătoare şi stres cauzat de progresul tehnico-ştiinţific, la care sunt supuşi funcţionarii (p<0,001). O diferenţă semnificativă a fost înregistrată în lotul de gravide muncitoare care, fiind supuse acţiunii factorilor nocivi din diferite domenii de producţie, în special a factorilor ce induc o stare de hipoxie cronică la gravidă sau favorizează apariţia diferitor boli cardiovasculare şi infecţioase la gestantă, au un risc major pentru dezvoltarea RCIU a fătului (p<0,05). În rândul gravidelor – funcţionare nu a fost depistată careva diferenţă semnificativă în loturile de studiu (p>0,05) (Tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. Influenţa statutului social al gravidei asupra frecvenţei apariţiei RCIU a fătului

Statut social	Iotul $_1$(n_1=111)		Lotul $_0$ (n_0=116)		$p_{1,0}$
	Abs.	P_1±ES_1 (%)	Abs.	P_0±ES_0 (%)	
casnică	63	56,8±4,7	83	71,6±4,19	<0,001
funcţionar	29	26,1±4,17	24	20,7±3,76	>0,05
muncitor	19	17,1 ± 3,58	9	7,8±2,48	<0,05

X^2=22,6, d.f. 3 p<0,001

Factori importanţi etiologici în apariţia RCIU constituie cei materni şi în special patologia genitală şi somatică a gravidelor. De asemenea, un rol important îi revine preeclampsiei, prezentă foarte des în retardul de creştere fetală.

Comparând prezenţa patologiilor somatice şi genitale în grupurile din lotul de studiu, nu s-a observat o diferenţă semnificativă între lotul de control şi cel de bază în ceea ce priveşte prezenţa patologiilor date la gravide. În urma analizei patologiilor mai des întâlnite la gravide, s-a observat în studiul curent că afecţiunile renale (24,3%, p<0,01), infecţioase (25,2%, p<0,001), AOA (29,7%, p<0,001) şi prezenţa preeclampsiei (41,4%, p<0,001) sunt factori cel mai frecvent prezenţi în RCIU a fătului. Dintre patologiile cardiovasculare, frecvenţa cea mai mare o au stările hipertensive (8,1%). Anemia, prezenţa unei patologii ginecologice în anamnestic,

afecţiunile autoimune şi cardiace în studiul dat nu au manifestat o diferenţă semnificativă statistică între loturile comparate (p>0,05.) (Tabelul 2.2).

Tabelul 2.2. Frecvența patologiilor asociate sarcinii în loturile de cercetare (abs. %)

	Lotul $_1$(n_1=111) Abs. (P_1±ES_1%)	Lotul $_0$ (n_0=116) Abs. (P_0±ES_0%)	$p_{1,0}$
1. Patologie renală	27 (24,3±4,07%)	11 (9,5±2,72%)	<0,01
2. Patologie infecțioasă	28 (25,2±4,12%)	0 (0,0±0,0%)	<0,001
3. Anemie	43 (38,7 ± 4,62%)	36 (31,0±4,30%)	>0,05
4. Afecțiuni autoimune	6 (5,4±2,15%)	4 (3,4±1,69%)	>0,05
5. Afecțiuni cardiace	11 (9,9±2,84%)	4 (3,4±1,69%)	>0,05
6. Anamnestic obstetrical agravat	33 (29,7±4,34%)	51 (44,0±4,61%)	<0,001
7. Preeclampsie	46 (41,4±4,68%)	0 (0,0±0,0%)	<0,001
8. Patologie ginecologică	19 (17,1±3,58%)	15 (12,9±3,12%)	>0,05

Factori de risc major în etiologia RCIU sunt preeclampsia, patologia renală şi infecțiile, fapt confirmat şi de datele din literatura de specialitate [182]. Probabilitatea de dezvoltare a RCIU a fătului din cauza afecțiunilor renale în lotul de cercetare este de 3,1 ori mai mare decât în lotul de control (RP=3,1, 95,0% IÎ – 1,4384-6,5444; p<0,05, RA%=67,7%), prezența patologiei infecțioase favorizează de 38,8 ori mai des apariţia RCIU (RP=38,8,95,0% IÎ – 5,1744-290,8668; p<0,01, RA%=74,2%), iar în cazul preeclampsiei probabilitatea de dezvoltare a RCIU a fătului este de 64,8 ori mai mare decât în lotul de control (RP=64,8, 95,0% IÎ – 8,7133-481,7426; p<0,001, RA%=84,6%).

Într-o măsură mai mică, pot fi considerate ca factori de risc pentru dezvoltarea RCIU a fătului prezența anemiei (RP=1,4, 95,0% IÎ – 0,8122-2,4313; p>0,05 RA%=28,6), a afecțiunilor autoimune (RP=1,6, 95,0% IÎ – 0,4392-5,8293; p>0,05, RA%=37,5), cardiovasculare (RP=3,1, 95,0% IÎ – 0,9505-9,9808; p>0,05 RA%=67,7) şi ginecologice (RP=1,4, 95,0% IÎ – 0,6678-2,8958; p>0,05, RA%=28,6).

Vârsta gestațională medie la naştere în lotul de bază a constituit 32,86±0,258 (26-36 s.a.), în lotul de control – 32,48±0,239 (24-36 s.a.) săptămâni amenoree (p>0,05), fără a înregistra o diferență statistică.

Sarcinile au fost rezolvate în mod natural sau prin operație cezariană. Frecvența naşterilor per vias naturalis a constituit în lotul de bază 36,9±4,58% dincazuri, iar în lotul de control – 83,6±3,44% cazuri (p<0,001). Procentul înalt al operațiilor cezariene în cazurile asociate cu RCIU a fătului se explică prin scopul de a scuti fătul compromis de stresul unei naşteri fiziologice şi de a preîntâmpina decesul antenatal fetal şi a micşora morbiditatea perinatală.
În ultimii ani se discută problema OC în caz de RDIU a fătului [17], însă literatura de specialitate recentă nu oferă rezultate definitivate din punctul de vedere al prevalării OC vis-à-vis de naşterea per vias naturalis (PVN).

Raportul dintre operațiile planificate şi cele de urgență în ambele loturi este de 1,0:1,7. Rezolvarea pe calea operației cezariene efectuate în mod urgent a sarcinilor în loturile comparate are o frecvență mai mare în cel de bază (39,6±4,64%), comparativ cu cel de control (8,6±2,61), datorită necesității intervenției de urgență în majoritatea cazurilor de RCIU a fătului, ținându-se cont de starea funcțională instabilă a acestora (p<0,001). Astfel, se confirmă opiniile din literatură, precum că fetuşii compromişi de RCIU trebuie să fie extraşi prin operație cezariană [16, 20]. În cazul operațiilor planificate, nu s-a observat o diferență semnificativă statistic între lotul de bază (23,4±4,02%) şi cel de control (16,4±3,44%) (p>0,05).

Ruperea prematură a pungii amniotice (RPPA) deseori impune declanşarea naşterii. În studiul nostru RPPA mai des (76,7±3,92%) a avut loc în lotul de control, fapt ce a dus la o naştere prematură, pe când în lotul de bază aceasta a constituit 23,4±4,02% (p<0,001), moment ce poate fi explicat prin intervenția agresivă în evoluția sarcinii datorată stării afectate a fetuşilor din lotul de bază.

2.4. Metode de analiză statistică a datelor obținute

Rezultatele cercetărilor clinice, de laborator şi instrumentale au fost incluse în fişele speciale ce conțin criterii de apreciere a sindroamelor clinice şi de laborator.

Analiza datelor a fost efectuată utilizând programele *Statistica 7.0* (Statsoft Inc) şi *EXCEL,* cu ajutorul funcțiilor şi modulelor acestor programe.

Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție. Compararea statistică s-a efectuat prin calcularea testului de semnificație t-Stident şi prin Chi-

pătrat (X^2), cu aprecierea pragului de semnificație (p) în funcție de gradele de libertate. Interpretarea se face în felul următor: dacă valoarea lui "t calculat" sau "x^2calculat" este mai mare decât valoarea lor tabelară, atunci diferența dintre cele două valori medii sau dintre cele două probabilități este semnificativă din punct de vedere statistic. Dacă valorile calculate sunt mai nici decât cele tabelare, atunci concluzionăm că diferența este nesemnificativă**.**

Pentru determinarea legăturii dintre unele semne clinice şi investigațiile de laborator, este utilizat indicatorul de corelație, care ne-a permis stabilirea diferitor grade de corelație.

Analiza de corelație dintre variabilele continue a fost efectuată prin determinarea coeficienților de corelație Pearson (când variabilele erau aproximativ normal distribuite), respectiv Spearman (în caz că variabilele nu sunt normal distribuite sau sunt de ordine). În medicină întâlnim, de obicei, valori ale coeficientului de corelație intermediare valorilor –1 şi +1.

Pentru interpretarea intensității legăturii de dependență dintre fenomene, se utilizează următoarele criterii:

- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între ±1 denotă o corelație foarte puternică între fenomene;
- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între ±0,99 şi ±0,70 denotă o corelație puternică;
- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între ±0,69 şi ±0,30 denotă o corelație medie între fenomene;
- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între ±0,0 şi ±0,29 exprimă existența unei corelații slabe între fenomene;
- valoarea coeficientului de corelație 0 denotă că legătura dintre fenomene în mod practic o considerăm inexistentă. Cele două fenomene evoluează deci independent unul de altul.

Pentru determinarea factorilor de risc în baza „Tabelului de contingență 2x2" (Tabelul 2.3), sunt calculați RP (raportul probabilității), IÎ (intervalul de încredere), x^2 (Chi-Pătrat), RA% (riscul atribuibil %).

Tabelul 2.3. Tabelul de contingență 2x2

Loturile de studiu	REZULTAT		
	DA	NU	TOTAL
Lotul L_1	a	b	m_1
Lotul L_0	c	d	m_0
TOTAL	n_1	n_0	t

Conținutul celulelor

- *a* = numărul de pacienți din lotul experimental care au rezultatul aşteptat
- *b* = numărul de pacienți din lotul experimental care nu au rezultatul aşteptat
- *c* = numărul de pacienți din lotul de control care au rezultatul aşteptat
- *d* = numărul de pacienți din lotul de control care nu au rezultatul aşteptat

****

- *a* + *b* = numărul total de pacienți din lotul experimental (lotul I)
- *c* + *d* = numărul total de pacienți din lotulde control (lotul II)
- *a* + *c* = numărul total al celor care au rezultatul aşteptat
- *b* + *d* = numărul total al celor care nu au rezultatul aşteptat
- *a* + *b* + *c* + *d* = suma celor patru celule şi mărimea eşantionului pentru studiu.

Probabilitatea evenimentului în lotul de control:

PEC - raportul dintre numărul de persoane din lotul de control care suportă evenimentul către numărul de persoane din acest grup care nu suportă evenimentul:**PEC=c/d.**

Probabilitatea evenimentului în grupul experimental:

PEE **-** raportul dintre numărul de persoane din grupul experimental care suportă evenimentul către numărul de persoane din acest grup care nu suportă evenimentul:**PEE=a/b.**

Probabilitatea relativă a evenimentului:

PRE=PEE/PEC. **PRE=a:b/c:d** (2.3)

Determinarea intervalului de încredere (IÎ):

$$IÎ = RP^{(1 \pm Z / X)} \quad (2.4)$$

Etapa I

$$x^2 = \frac{(t-1)\,[(a \times d) - (b \times c)]\,2}{n_1 n_0 \; m_1 m_0} \quad (2.5)$$

Etapa II.

Pentru 95% de veridicitate - z = 1,96.

Etapa III

$IÎ_{lim.\ sup.} = RR^{(1 + z / x)}$

$IÎ_{lim.\ inf.} = RP^{(1 - z / x)}$

RA% măsoară efectul unui factor în grupul expus şi ne arată ce proporție a bolii în grupul celor expuşi se datorează expunerii (Tabelul 2.4) [26].

$$RA\%\ (FA) = [\,(RP-1) / RP\,] \times 100\ \% \quad (2.6)$$

Tabelul 2.4. Aprecierea rezultatelor

RR	Rezultat
0,0 – 0,3	Factor de protecție puternic
0,4 – 0,5	Factor de protecție moderat
0,6 – 0,9	Factor de protecție redus
1,0 – 1,1	Factor indiferent
1,2 – 1,6	Risc redus
1,7 – 2,5	Risc moderat
>2,5	Risc foarte mare

Rezultatele obținute sunt prezentate prin diferite tipuri de tabele, grafice şi diagrame.

2.5. Concluzii la capitolul 2

1. Lucrarea ştiinţifică prezentată a fost concepută ca studiu prospectiv descriptiv (evaluarea particularităţilor ultrasonografice şi dopplerografice evolutive ale RCIU a fătului) şi comparativ (contrapunerea loturilor de paciente cu RCIU a fătului şi celor cu evoluţie fiziologică a sarcinii). Lotul gravidelor cu RCIU a fătului a inclus 111 paciente, cel de control a cuprins 116 gravide fără date de RCIU a fătului. În ambele loturi vârsta gestaţională a fost cuprinsă între 24 şi 36^{+6} s.a.
2. Pentru evaluarea complexă a pacientelor incluse în studiu, am utilizat metode de diagnostic imagistic, morfologic, clinic şi de laborator.
3. A fost stabilit că gravidele care nu au o activitate profesională asociată cu acţiunea factorilor nocivi au un risc mai mic de a dezvolta RCIU a fătului ($p<0,001$).
4. S-a evidenţiat că preeclampsia (41,4%), anamnestic obstetrical agravat (29,7%), afecţiunile infecţioase (25,2%) şi patologia renală (24,3%) sunt factorii etiologici mai frecvenţi în dezvoltarea RCIU a fătului.
5. Prezenţa RCIU a fătului determină o necesitate mai frecventă de rezolvare a sarcinii prin operaţie cezariană (39,6±4,64%), ($p<0,001$).

3. ROLUL PARAMETRILOR ECOGRAFICI ÎN APRECIEREA RETARDULUI DE CREŞTERE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI

3.1. Evaluarea masei estimative fetale în retardul de creştere intrauterină a fătului

Pentru a stabili o conduită corectă de declanşare a travaliului, a termenului lui oportun, cât şi a particularităţilor de supraveghere şi tratament a nou-născuţilor cu RCIU este necesară calcularea cât mai exact posibilă a masei estimative a fătului (MEF). Astfel, aprecierea MEF reprezintă o verigă de bază în stabilirea diagnosticului de RCIU.

Este cunoscut faptul că RCIU a fătului este diagnosticat în cazurile în care valoarea MEF este situată sub percentila a 10-a pentru VG. Comparând media MEF, care mai este numită şi *probabilă*, a fetuşilor din lotul de bază versus cei din lotul de control după VG, s-a înregistrat o diferenţă semnificativă statistic între loturile de comparaţie (p<0,01). În lotul de bază MEF medie la vârsta gestaţională până în 28 s.a. a constituit 642,2 g, pe când în lotul de control această valoare a fost de 890,2 g, în intervalul VG de 28-32^{+6} s.a. aceste valori au constituit 1120,1 g şi, respectiv, 1759,3 g, iar la VG cuprinsă între 33 şi 36^{+6} s.a., MEF în lotul de bază a fost de 1746 g, raportată la 2502,6 g în lotul de control. Astfel, în lotul de bază am obţinut valori numerice mult mai mici faţă de cele din lotul de control, indicatorii fiind în lotul de bază situaţi sub percentila a 10-a pentru VG, pe când în lotul de control indicatorii s-au poziţionat între valorile percentilei a 10-a – a 95-a (Figura 3.1).

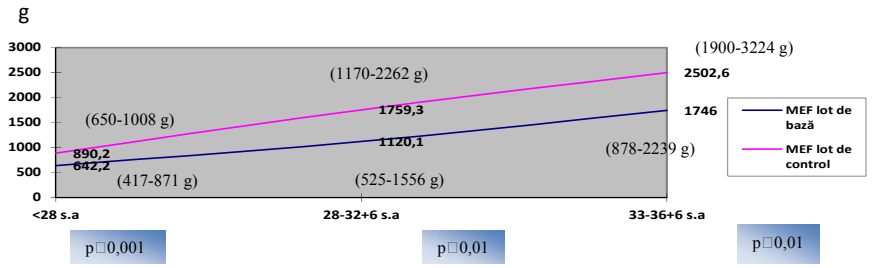


Fig. 3.1. Mediile MEF (g) în loturile comparate pentru diferite grupe de vârstă gestaţională.

Analizând datele obţinute în studiul nostru privind corelaţia dintre media masei estimative a fetuşilor, calculată până la naştere, şi masa nou-născuţilor imediat după naştere, nu am observat o diferenţă semnificativă statistic (p>0,001) nici în lotul de bază, nici în cel de control (Tabelul 3.1), fapt ce ne permite să utilizăm această metodă în practica clinică.

Tabelul 3.1. Media comparativă a masei estimative fetale şi celei neonatale (g)

Lotul	Masa medie estimativă	Masa reală	t-value	p
bază: MEF vs masa reală	1443,8	1374,4	1,124	0,262
control: MEF vs masa reală	2073,2	2038,6	0,497	0,61

În lotul de bază, care a inclus fetuşi cu diagnosticul prenatal de RCIU, din 111 cazuri presupuse de retard fetal, în 104 cazuri (93,7±2,31%) s-a confirmat diagnosticul după naştere, ceea ce înseamnă că la aceşti nou-născuți masa reală s-a situat sub percentila a 10-a pentru vârsta gestațională. În 7 cazuri (6,3±2,31%) nou-născuții la naştere au avut masa mai mare de percentila a 10-a, astfel existând un procent mic de cazuri de RCIU neconfirmate după naştere ($p < 0,001$). Acest fenomen s-a înregistrat în grupul fetuşilor în care masa estimativă s-a aflat între percentilele a 5-a şi a 10-a ($p>0,05$), în special pacienții la care MEF corespundea cu percentila a 9-a pentru vârsta gestațională, fapt ce poate fi explicat printr-o eroare de măsurare sau prin faptul că CA nu întotdeauna are o valoare exactă, din cauza mişcărilor pe care le face fătul intrauterin. În grupul cu percentila masei de la la a 3-a la a 5-a, eroarea de diagnostic a constituit 2,7%, fiind un indicator destul de bun pentru un diagnostic clinic ($p<0,05$), iar în grupul fetuşilor cu valoarea MEF sub percentila a 3-a pentru vârsta gestațională toate, cazurile diagnosticate prenatal au fost confirmate postnatal ($p<0,001$) (Tabelul 3.2). În lotul de control nu a fost vreo divergență între MEF şi rezultatele postnatale, în toate cazurile valoarea MEF a fost mai mare de 10%. Aşadar, diagnosticul de RCIU este stabilit intrauterin mai exact atunci când valoarea MEF este egală cu sau sub percentila a 3-a ($X^2 = 19,5$ df = 2, $p <0,001$).

Tabelul 3.2. Frecvența confirmării RCIU postnatal în funcție de MEF (%) calculate până la naştere

MEF (percentile)	Cazuri confirmate (n= 104)	Cazuri neconfirmate (n=7)	p
5-10	10 (9,0±2,7%)	4 (3,6±1,8%)	>0,05
3-5	17 (15,3±3,4%)	3 (2,7±1,5%)	<0,05
<3	77 (74,0±4,3%)	0	<0,001

Conform datelor din literatura stiințifică, sensibilitatea MEF (sub percentila a 10-a) pentru prognozarea RCIU a fătului este de 85,7%, iar valoarea predictivă pozitivă este de 50% [67].

În studiul nostru Se ME pentru prognozare a RCIU a fătului a constituit 97,1%, Sp 100%, VPP 100%, VPN 97,4%. Analizând Se, VPP, VPN, RP(+), RP(–) ale MEF pentru prognozarea RCIU, am stabilit că importanţa indicatorilor sus-numiţi sporeşte odată cu micşorarea percentilei

sub care se situează MEF. Astfel, în grupul în care MEF s-a situat la nivelul sau peste percentila a 10-a parametrii statistici au avut valori neinformative şi nu au prezentat interes statistic. La o MEF cuprinsă între a 5-a şi a 10-a percentile Se a constituit 82,4%, între percentilele a 3-a şi a 5-a valoarea ei a fost de 100%, iar în cazul sub percentila a 3-a – respectiv 100%. VPP creşte odată cu diminuarea valorii MEF; astfel, în cazul valorii MEF sub percentila a 3-a, ea a constituit 66,3%, respectiv VPN descreşte odată cu micşorarea masei fetale, constituind în cazul valorilor sub percentila a 3-a 100% [11]. Acelaşi fenomen a fost constatat şi în cazul RP(+) şi RP(–). În cazul percentilei sub a 3-a RP(+) a constituit 4,41, iar RP(–) – 0,0 (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Sensibilitatea, VPP, VPN, RP (+), RP (-) diferitelor valori ale percentilei MEF pentru prognozarea RCIU a fătului

MEF %	Se (%)	Sp(%)	VPP (%)	VPN (%)	RP(+)	RP(–)
≥10	0,0	2,9	0,0	2,6	0,00	34,5
5-10	82,4	56,5	13,9	97,4	1,89	0,31
3-5	100,0	58,9	19,8	100,0	2,43	0,0
<3	100,0	77,3	66,3	100,0	4,41	0,0

Diagnosticul de RCIU a fătului a fost mai des prezent în grupul fetuşilor de VG cuprins între 33 şi 36^{+6} săptămâni amenoree (55,86%), moment în care se epuizează forțele compensatoare ale placentei afectate de un anumit factor etiologic, iar fătul la acest moment începe să crească vertiginos şi, ca urmare, aria placentară nu mai poate să asigure necesitățile fătului în oxigen şi substanțe nutritive.

Analiza repartizării fetuşilor în grupele de VG după percentila MEF pentru această vârstă nu a identificat o diferență semnificativă statistic a acestui parametru în loturile de studiu. În toate loturile examinate am atestat atât cazuri cu masă extrem de mică, valoarea situându-se sub percentila a 3-a, cât şi cazuri cu masă ce se include în intervalul de la 3% la 5% şi în cel de la 5% la <10% (Tabelul 3.4). Astfel, nu s-a observat o corelare între VG şi MEF la naştere, ceea ce denotă faptul că vârsta gestațională nu influențează parametrii de masă fetală.

Tabelul 3.4. Corelaţia dintre vârsta gestaţională la naştere şi percentila MEF

Vârsta gestaţională	MEF (%) <3 (n=77)	MEF (%) 3-5 (n=20)	MEF (%) 5-10 (n=14)
<28 s.a.	5 (6,5±2,81%)	0	1 (7,1±6,88%)
28-32^{+6} s.a.	33 (42,9±5,64%)	7 (35,0±10,67%)	3 (21,4±10,97%)
33-36^{+6} s.a.	39 (50,6±5,70%)	13 (65,0±10,67%)	10 (71,4±12,07%)

X2 = 4,10; df = 4; p = 0,393

Volumul lichidului amniotic (LA) reprezintă un indicator important în caracteristica retardului de creştere intrauterină a fătului, având o sensibilitate şi o specificitate destul de înaltă în această patologie. Analizând corelaţia dintre volumul lichidului amniotic şi valoarea percentilei masei estimative fetale, am stabilit că în grupurile cu valoarea percentilei MEF mai mare de a 5-a, predomină cazurile cu volum normal de lichid amniotic – 8,1±2,59%, comparativ cu cazurile cu volum redus de lichid amniotic – 3,6±1,77%. În intervalul valorii cuprinse între 3% şi 5%, cazurile cu indice amniotic normal sau redus au fost înregistrate aproape cu aceeaşi frecvenţă; iar cazurile în care valoarea MEF era sub percentila a 3-a pentru vârsta gestaţională au fost foarte dese – 40,5±4,66% din cazurile însoţite de oligoamnios, raportate la 27,0±4,2% asociate cu volum normal de lichid amniotic (Tabelul 3.5). Aşadar, putem conchide că o reducere excesivă a masei fătului duce la dereglarea accentuată a hemodinamicii lui [2], cea ce conduce la hipoperfuzia organelor fetale, în special a rinichilor, care sunt sursă de excreţie a urinei fetale şi deci a clearance-ului lichidului amniotic

Tabelul 3.5. Corelaţia dintre volumul lichidului amniotic şi valoarea percentilei al MEF pentru vârsta gestaţională

Volumul LA	MEF (%)		
	<3	3-5	5-10
Norma	30 (27,0±4,2%)	11(9,9±2,83%)	9 (8,1±2,59%)
Oligoamnios	46 (40,5±4,66%)	9 (8,1±2,59%)	5 (3,6±1,77%)
Hidramnios	1 (0,9±0,89%)	0,0±0,0	0,0±0,0

x^2=6,8, d.f. 4, p>0,05

3.2. Valoarea fetometriei în prognozarea retardului de creştere intrauterină a fătului

Este cunoscut faptul că în cazul acțiunii factorului etiologic la etapa fazei hiperplazice a dezvoltării celulare apare o micşorare a numărului celulelor, care ulterior nu se mai restabilesc. Ca urmare, apar modificări în toți parametrii fetali şi se dezvoltă forma simetrică de RCIU a fătului (Figura 3.2).

a. b. c. d.

Fig. 3.2. *Parametrii fetometrici în RCIU a fătului de tip simetric (a. Circumferința craniului şi diametrul biparietal;b. Circumferința abdomenului; c. Lungimea femurului; d. Reprezentarea grafică a întârzierii în creştere a tuturor parametrilor fetometrici raportați la vârsta gestațională).*

Dacă factorul etiologic nociv acționează la o etapă de sarcină mai avansată, masa fetală se reduce din contul micşorării greutății organelor parenchimatoase fetale şi a stratului adipos subcutanat. În consecința, apare forma asimetrică a RCIU, ce se caracterizează prin diminuarea dimensiunilor circumferinței abdominale, cu păstrarea dimensiunilor normale ale circumferinței craniene şi ale lungimii oaselor tubulare (Figura 3.3).

a. b. c. d.

Fig. 3.3. *Parametrii fetometrici în RCIU a fătului de tip asimetric (a. Circumferința craniului şi diametrul biparietal, b. Circumferința abdomenului, c. Lungimea femurului, d. Reprezentarea grafică al întîrzierii în creştere doar al circumferinței abdomenului fetal raportat la vârsta gestațională).*

În studiul nostru, forma asimetrică a RCIU a fătului a prevalat, comparativ cu forma simetrică, constituind 70 de cazuri (63,1±4,56%), iar cea simetrică a fost observată în 41 de cazuri (36,9±4,58%) ($p<0,001$). Totodată, nu a fost determinată o diferență semnificativă statistic între formele simetrică şi asimetrică în grupele de vârstă gestațională de până la 28 s.a. şi de la

28 la 32^{+6} s.a. Doar în grupul de la 33 s.a. la 36^{+6} s.a. forma asimetrică s-a constatat mai frecvent (67,7±6,0 cazuri) (p<0,05) (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. *Repartizarea formelor RCIU după vârsta gestațională*

Forma retardului	<28s.a.	$28\text{-}32^{+6}$ s.a.	$33\text{-}36^{+6}$ s.a.
asimetric	3 (50,0±22,4%)	25 (58,1±7,6%)	42 (67,7±6,0%)
X^2, gl	X^2=6.1, gl=2, p<0,05		
simetric	3 (50,0±22,4%)	18 (41,9±7,6%)	20 (32,2±6,0%)
X^2, gl	X^2=4.8, gl=2,p>0,05		

Mortalitatea perinatală în cazul formelor simetrice a constituit 90,09±27.18‰ (n=10) de cazuri, iar în formele asimetrice – 9,01±8,97‰ (n=1) de cazuri, demonstrând că formele simetrice de RCIU a fătului sunt mult mai compromise şi reprezintă un risc sporit pentru decesul perinatal.

Comparând media valorilor circumferinței craniului (CC), abdomenului (CA) şi lungimea femurului (FL), măsurate intrauterin, în lotul de bază şi în cel de control, cu normele percentilelor stabilite pentru parametrii studiați la o anumită vârstă gestațională, după grupele de VG, nu s-a observat o diferență statistic semnificativă a valorilor calculate pentru CC şi FL, dat fiind faptul că forma asimetrică a RCIU presupune valori ce se includ în intervalul 10%-95% al CC şi lungumii femurului (FL), iar în studiul dat forma asimetrică a fost prezentă într-o proporție mai mare decât cea simetrică (p<0,001). Analizând media valorilor fetometriei după CA, s-a stabilit o diferență statistic semnificativă (p<0,01) între lotul de bază şi cel de control, astfel încât în lotul de bază valorile CA s-au situat, în toate cazurile, sub percentila a 10-a, raportate la nomogramele pentru vârsta gestațională, iar în lotul de control toate valorile s-au inclus în intervalul 10-95%, fapt ce confirmă încă o dată importanța măsurării CA pentru stabilirea diagnosticului de RCIU [2] (Anexa 2).

În studiile efectuate Baschat A. A. et al. au demonstrat că valorile joase ale CA au sensibilitatea cea mai înaltă (98,1%) în diagnosticul de RCIU a fătului (masa la naştere <10%), iar o valoare a CA sub percentila a 2,5-a are o valoare predictivă pozitivă de 36,3% [67]. În studiul nostru am determinat că Se acestui parametru în prognozarea RCIU este la fel ca şi în literatura de specialitate de 98,1%, iar Sp şi VPP s-au dovedit a fi de 100%. VPN a constituit 98,3%.

Ne-am propus să determinăm valoarea anumitor parametri statistici în prognozarea RCIU a fătului. În studiul efectuat, sensibilitatea circumferinței craniene pentru valorile sub percentila a 10-a în prognozarea RCIU a fătului a constituit de la 82,4% la 100%, specificitatea – de la 53,8% la 61,7%; VPP – de la 12,6% la 35,1%; VPN – de la 97,4% la 100%; RP(+) – de la 1,71% la 2,61%; RP(–) – de la 0,33% la 0,0%. În cazul valorii CC peste percentila a 10-a, Se a constituit 26,6%, Sp – 4,1%, VPP – 58,6%, VPN – 2,6%, RP(+) – 0,28%, RP(–) – 18,9%.

În ceea ce priveşte circumferința abdominală, în cazul valorilor sub percentila a 10-a, Se pentru RCIU a fătului s-a situat între 90% şi 100%, în funcție de valoarea percentei sub care e localizată CA, Sp – 57,9%, în cazul valorii CA localizate între percentila a10-a şi a 5-a – până la 74,8%, în cazurile valorii CA sub percentila a 3-a, VPP – de la 17,8% (în cazul percentilei a 10-a–a 5-a), cu o valoare practic identică de 20,8% în cazul percentilei de la a 5-a la a 3-a, cu o valoare semnificativă înaltă de 61,4% în cazurile valorii CA sub percentila a 3-a. VPN s-a încadrat între valorile 98,3% şi 100%, RP(+) a constituit de la 2,14% la 3,97%, RP(–) – de la 0,17% la 0,00%. În cazul fetuşilor la care valoarea percentilei CA s-a stabilit mai sus de a 10-a, Se a constituit 0,0%, Sp – 1,9%, VPP – 0,0%, VPN – 1,7%, RP(+) – 0,0%, RP(–) – 52,63%.

Analizând aceiaşi indicatori pentru lungimea femurului, în cazul valorii FL situate sub percentila a 10-a, s-a stabilit că Se, în toate grupurile de percentilă, a constituit 100%, Sp s-a situat în limitele valorilor de la 50,7% la 56,9%, VPP a constituit 7,2% în intervalul percentilei de la a 10-a la a 5-a, respectiv 12,6% în intervalul de la 5% la 3%, 20,7% în cazul percentilei sub a 3-a, VPP în toate cazurile a fost de 100%, RP(+) a variat de la 2,03% la 2,32%, iar RP(–) în toate grupurile cu valori sub percentila a 10-a a constituit 0,0%. În cazul unei valori a FL peste percentila a 10-a, Sp pentru prognozarea RCIU a fătului a constituit 36,3%, Se a fost de 0,0%, VPP – de 59,5%, VPN – de 0,0%, RP(+) – de 0,36%, RP(−) – de 0,0% (Tabelul A3.1).

Am încercat să stabilim dacă există vreo corelație între vârsta gestațională, în cazurile valorii CA sub percentila a 10-a, şi valorile Se, Sp, VPP, VPN, RP(+) şi RP(–). Calculul a fost efectuat pentru trei grupuri de vârstă gestațională: primul–până la 28 s.a., al doilea– 28-32^{+6} s.a., al treilea – 33-36^{+6} s.a. S-a observat că Se nu a variat mult în funcție de VG al fătului, constituind în primul grup 50%, în grupul doi – 58,1% şi în grupul trei – 67,7%. Aceeaşi tendință poate fi menționată şi referitor la Sp. În primul grup el a constituit 36,2%, în grupul doi –33,8% şi în grupul trei – 42,9%. VPP a fost joasă în primul grup, fiind de 4,3%, în grupul doi – mai elevată, constituind 32,9%, iar în grupul trei s-a dovedit a fi destul de semnificativă, alcătuind 60%. VPN descreşte odată cu avansarea vârstei gestaționale, fiind în primul grup de 92,7%, în grupul doi – de 56,1% şi în grupul trei – de 51,2%. De asemenea, s-a observat o creştere a RP(+) odată cu

progresarea vârstei gestaționale, constituind în primul grup 0,78%, în grupul doi – 0,88% şi în grupul trei – 1,19%, pe când valoarea RP(–) descreşte odată ce vârsta gestațională creşte. Astfel, valoarea RP(–) în primul grup a fost de 1,38%, în grupul doi – de 1,24% şi în grupul trei – de 0,75% (Tabelul A3.2).

Reeşind din faptul că diagnosticul de RCIU a fătului se stabileşte în baza unei valori a MEF sub percentila a 10-a, am încercat să stabilim dacă există o corelație directă între MEF cu alte date ecografice, ce, de asemenea, ne-ar putea ajuta în stabilirea unui diagnostic corect şi, în special, în determinarea gradului de progresare a procesului patologic. Am comparat indicatorii MEF, divizate după percentilele pentru VG, cu indicatorii CA, şi acestea, la rândul lor, au fost divizate după percentilele pentru vârsta gestațională.

Datele studiului nostru denotă că cu cât este mai mică MEF, cu atât este mai redusă valoarea numerică a CA. O masă estimativă <3% în 88,3±3,66% dincazuri este asociată cu CA <3%. Unei mase estimative ce se situează în intervalul de percentile a 3-a – a 5-a, în 50±11,18% din cazuri îi corespunde o CA localizată între percentilele a 3-a – a 5-a pentru vârsta gestațională, iar masa estimativă cu valori cuprinse între percentilele a 5-a şi a 10-a, în 64,3±12,81% din cazuri este însoțită de poziționarea CA în acelaşi interval de valori ale percentilelor, adică de 5-10%. În restul grupelor comparate, o diferență semnificativă statistic nu am observat (p>0,001) (Tabelul 3.7). În aşa fel, este evidentă corelarea directă dintre valorile masei estimative cu CA. Astfel, în stabilirea gradului de avansare a procesului patologic şi în special în aprecierea gradului deficitului de masă ne poate ajuta în mare măsură circumferința abdomenului fetal care în RCIU a fătului în majoritatea cazurilor corespunde aceleiaşi percentile a MEF pentru vărsta gestațională.

Tabelul 3.7. Corelația dintre valorile masei estimative fetale şi circumferința abdominală în funcție de valorile percentilei ale acestora

CA (percentile)	MEF % <3	MEF % 3-5	MEF % 5-10
5-10	2 (2,6±1,81%)	7 (35,0±10,67%)	9* (64,3± 12,81%)
3-5	7 (9,1±3,28%)	10* (50,0± 11,18%)	4 (28,6±12,07%)
<3	68* (88,3± 3,66%)	3 (15,0±7,98%)	1 (7,1±6,88%)

$\chi 2$ = 72.19, gl = 4; *p <0,001

3.3. ***Influenţa gradului de deficit al masei fetale asupra rezultatelor perinatale***

Analizând rezultatele perinatale în lotul de bază raportat la valoarea percentilei la nivelul cărea se situează MEF, am observat că mortalitatea, atât antenatală, cât şi neonatală precoce a survenit atunci când valoarea MEF a fost sub percentila a 3-a (100%). În lotul de control nu am înregistrat nici un caz de deces. În lotul de bază au fost înregistrate 11 cazuri (99,09±28,36‰) de deces. Mortalitatea antenatală a constituit 9 cazuri (81,08±25,91‰, $p<0,05$), mortalitatea neonatală precoce – 2 cazuri (19,6±13,73‰, $p<0,05$). În intervalul percentilei de masă de la a 3-a la a 10-a, în lotul de bază nu a fost înregistrat niciun caz de mortalitate[31]. Astfel, o masă extrem de mică reprezintă un factor de risc sporit pentru decesul neonatal precoce.

În cazul unei mase fetale patologic reduse, este important de a prognoza rezultatele perinatale în funcţie de gradul deficitului de masă. S-a stabilit că la analiza scorului Apgar la primul şi al cincilea minut de viaţă extrauterină o diferenţă între grupurile şi loturile comparate s-a obţinut doar în cazurile în care s-a obţinut un punctaj egal sau mai mic de 4 după scorul Apgar, fiind absent în cazurile unei mase estimative situate între valoarile de percentile a 5-a şi a 10-a, cu înregistrarea unui caz (0,9±0.94%) în grupul ce includea fetuşi cu masa estimativă situată între percentilele a 3-a şi a 5-a şi 5 cazuri (4,9±2.14%) în grupul cu masă extrem de mică (<3%).

Astfel, putem conchide că masa estimativă nu influenţează esenţial scorul Apgar la naştere, nici în primul minut de viaţă, nici în cel de-al cincilea minut ($p>0.05$), dar în cazurile în care se calculează o valoare a MEF sub percentila a 3-a există riscul de a obţine la naştere un punctaj extrem de jos după scorul Apgar la primul minut de viaţă. Astfel s-a constatat că RCIU a fătului nu influenţează scorul Apgar la naştere, punctajul fiind repartizat practic simetric în toate grupurile examinate, dar s-a observat că un scor mai mic de 4 puncte a fost favorizat de înregistrarea unei valori a MEF sub percentila a 3-a (Anexa 4)

RCIU a fătului reprezintă un risc serios pentru o naştere prematură şi există multiple comunicări precum că această patologie sporeşte riscul de deces fetal şi neonatal, dar în unele cazuri, paradoxal, ameliorează morbiditatea. Este destul de dificil de a prognoza rezultatele perinatale conform rezultatelor studiului antenatal.

Deşi intrauterin diagnosticul de RCIU a fătului se stabileşte în baza CA şi MEF, care s-au dovedit a fi într-o corelare directă, postnatal criteriul de bază pentru stabilirea acestui diagnostic este masa nou-născutului. Din aceste considerente s-a încercat de a face o corelare între datele perinatale şi MEF calculată antenatal. Examinând rezultatele perinatale ale nou-născuţilor în raport cu MEF, în primele trei zile după naştere, perioadă care postnatal reflectă starea intrauterină a fătului, când încă asupra nou-născutului nu au început să-şi exercite influenţa

factorii externi, s-a stabilit un indicator de deces neonatal precoce într-un număr de cazuri extrem de mic (n=2, 19,6±13,73 la 1000, p>0,05) doar la prezența unei valori a MEF sub percentila a 3-a, în grupul cu MEF mai mare de 3% nu a fost înregistrat niciun caz de mortalitate neonatală precoce. Necesitatea tratamentului în unitatea RTI reprezintă un indicator sumar important al stării nou-născutului, care cuprinde un şir de factori ante- şi intranatali ce acționează asupra lui. Majoritatea nou-născuților cu RCIU au necesitat internare după naştere în unitatea de reanimare şi terapie intensivă – 94 de cazuri (93,1±3,42%), din care cea mai mare parte au constituit-o copiii cu greutate extrem de mică la naştere– sub 3% (n=67), constituind 66 (65,3±4,74%) de cazuri. La o MEF cuprinsă între 3% şi 5% (n=20), în 16 cazuri (15,8±3,63%) nou-născuții au avut nevoie de suportul unității de reanimare şi terapie intensivă, iar în cazul MEF situate în intervalul de la 5% la 10% (n=14), internare în secții specializate au necesitat 12 (11.9±2,22%) nou-născuți. Ceilalți 7 (6,9±1,31%) s-au aflat sub supraveghere în secția FNN. În grupul de contol compus din 116 nou-născuți, 69 (59,5±4,56%) au fost internați în secția de reanimare şi terapie intensivă, iar 47 de pacienți (40,5±4,56%) – în secția FNN. În aşa fel, se observă o predominare a necesității nou-născuților cu RCIU de a beneficia de îngrijire în unitatea specializată de reanimare şi terapie întensivă, comparativ cu cei născuți din sarcini fiziologice (p<0,001).

SDR este frecvent întâlnit la nou-născuți în perioada neonatală precoce [8]. Frecvența lui este cu atât mai înaltă, cu cât este mai mică VG şi cu cât mai des este asociată o stare patologică legată de afectarea sistemelor respirator, cardiovascular sau nervos central. La baza mecanismului patogenetic al dezvoltării SDR se află deficitul sau imaturitatea surfactantului pulmonar ce duce la formarea difuză a atelectazelor. Deficitul şi imaturitatea surfactantului se observă la fetuşii cu vârsta gestațională mai mică de 35 s.a. Hipoxia intrauterină amplifică şi lungeşte acest proces, dat fiind faptul că pneumociții de tipul II sintetizează surfactant imatur şi sunt foarte sensibili la orice tip de hipoxie [116].

În studiul nostru, în lotul de control SDR a fost prezent în 30 (25,9±4,07%) cazuri din 116, iar în lotul de studiu în 40 (39,6±4.87%) de cazuri din 101 (p<0,05). În cazul unei valori a MEF sub percentila a 3-a, SDR a fost prezent în 27 (40,3±5.99%) de cazuri, fiind întâlnit de 1,02 ori mai des decât în lotul de control (RP=1,02, 95% IÎ – 0,743-1,411, p>0,05). În cazul unei MEF cuprinse între 3% şi 5%, SDR a fost observat în 7 (35,0±4,43%) cazuri, sau de 0,21 ori mai des decât în lotul de control (RP=0,21, 95% IÎ – 0,089-0.511, p<0,001), iar în grupul cu MEF cuprinse între 5% şi 10% SDR a fost atestat în 6 (42,86±4,59%) cazuri, înregistrându-se de 0,18 ori mai frecvent decât în lotul de control (RP=0,18, 95% IÎ – 0,072-0,456, p<0,001). Datele

studiului indică o frecvenţă de 3,08 ori mai mare de instalare a formei grave de SDR în grupul cu valori a MEF sub percentila a 3-a decât în lotul de control, dar din nou cu un interval de încredere destul de mare (RP=3,08, 95% IÎ – 0,934-10,135, p>0,05). În restul grupurilor analizate, valorile nu au înregistrat o semnificaţie statistică neavând un interval de încredere larg. Aşadar, înregistrarea unei valori a MEF sub percentila a 3-a pentru VG favorizează apariţia SDR şi doar la aceşti fetuşi există riscul sporit de a dezvolta forme grave ale SDR. Luând în considerare cele expuse mai sus, putem conchide că în RCIU a fătului frecvenţa apariţiei SDR este destul de mare, dar şi în lotul de control am înregistrat un număr elevat de cazuri asociate cu SDR. Probabilitatea apariţiei SDR sporeşte odată cu avansarea gradului de deficit de masă, exact ca şi în cazul formei SDR. Astfel, la o MEF<3% înregistrăm cea mai înaltă probabilitate de înregistrare a SDR şi în special a formei grave, dar având un interval de încredere destul de larg nu le putem considera semnificative statistic (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Probabilitatea apariţiei SDR în funcţie de percentila la nivelul cărea se situează MEF

Rezultat perinatal		MEF < 3%		MEF 3-5%		MEF 5-10%	
		RP	95% IÎ	RP	95% IÎ	RP	95% IÎ
SDR:	Total	1,02	0,743-1,411*	0,21	0,089-0,511¤	0,18	0,072-0,456¤
	uşor	0,89	0,385-2,061*	0,22	0,062-0,8	0,29	0,094-0,925¤
	mediu	0,55	0,198-1,516*	0,36	0,111-1,146*	0,09	0,011-0,679¤
	grav	3,08	0,934-10,135*	0,00	-*	0,28	0,031-2,547*

* p>0,05, ¤ p<0,001

Stabilirea diagnosticului de SDR impune necesitatea suportului respirator. Am stabilit că de suport respirator au avut nevoie mai frecvent nou-născuţii din lotul de bază, şi anume 33 (33,0±4,7%) de cazuri din 100 de nou-născuţi cu RCIU, care au supraieţuit la prima zi de viaţă (din 102 nou-născuţi unul a decedat imediat în sala de naştere, iar al doilea la puţin timp după internarea în secţia RTI şi nu a fost inclus în lotul de studiu pentru aprecierea perioadei de acordare a suportului respirator), comparativ cu lotul de control, unde au avut nevoie de suport respirator 25 (21,55±3,82%) de nou-născuţi din 116 (p>0,05). În cazul unei valori a MEF sub percentila a 3-a (n=66), suport respirator a fost acordat în 23 (34,85±5,87%) de cazuri de nou-născuţi cu masă extrem de mică. La o MEF în intervalul de la 3% la 5% (n=20) au fost înregistrate 4 (20,0±3,71%) cazuri, iar la o masă estimativă de la 5% la 10% (n=14) au fost determinate 6 (42,85±4.59%) cazuri, fără a fi înregistrată o diferenţă semnificativă statistică.

Analizarea datelor conform duratei suportului respirator mai mici de 3 zile nu a relevat o diferență semnificativă statistic în lotul de bază fată de cel de control (p>0,05), unde la o valoare a MEF sub percentila a 3-a (n=66) s-au înregistrat 11 (16,67±4,59%) cazuri, în intervalul valorii percentilei MEF între a 3-a şi a 5-a au fost 2 cazuri din 20 (10%), iar la o MEF apropiată de cea normală (5-10%) s-au constatat 4 cazuri din 14 (28,57%). În lotul de control au fost 20 (17,24±3,51%) de cazuri (din 116 examinate) de suport respirator cu o durată mai mică de 3 zile. Au avut nevoie de suport respirator timp de 3 zile nou-născuții cu o valoare a MEF sub 3% în 2 cazuri (3,03%), iar în lotul de control– un caz (0,86%). O necesitate de suport respirator mai îndelungat, adică mai mult de 3 zile, s-a înregistrat preponderent în lotul de bază, unde la o valoare a MEF sub 3% (n=66) au fost prezente 10 cazuri (15,15±4.41%), în grupul cu deficit mediu, cu MEF de 3-5% (n=20) au fost 2 cazuri (10%), iar la o MEF cuprinsă între 5% şi 10% (n=14) s-au înregistrat 2 cazuri (14,29%). În lotul de control au fost atestate 4 cazuri (3,45%) în care a fost nevoie de suport respirator mai mult de 3 zile.

Aşadar, nou-născuții cu RCIU au mai des nevoie de suport respirator după naştere, comparativ cu cei din lotul de control. Pacienții din grupul cu valoarea MEF sub 3% au avut nevoie de 1,07 ori mai des de suport respirator decât cei din lotul de control, dar cu un interval de încredere destul de instabil (RP=1,07, 95% IÎ –0,565-1,454, p>0,05); cei din grupul cu MEF cuprinsă între 3% şi 5% au necesitat suport respirator de 0,15 ori mai des versus lotul de control, cu o semnificație statistică (RP=0,15, 95% IÎ – 0,05-0,448, p<0,01), pe când în grupul cu MEF situată între 5% şi 10% au fost înregistrate de 0,23 ori mai multe cazuri ce au necesitat suport respirator (RP=0,23, 95% IÎ – 0,09-0,586, p<0,01). În ceea ce priveşte durata acordării suportului respirator, analiza statistică a arătat că nou-născuții cu RCIU au o probabilitate mai mare de a necesita suport respirator mai mare de 3 zile, comparativ cu cei din lotul de control. Astfel, în cazul unei valori a MEF sub 3%, această intervenţie a fost solicitată de 3,08 ori mai des comparativ cu lotul de control (RP=3,08, 95% IÎ – 0,934-10,135, p>0,05). În cazul valorii MEF între percentila a 3-a şi a 5-a acest suport a fost de 0,57 ori mai frecvent (RP=0,57, 95% IÎ – 1,563-48,954). Aceleaşi valori au fost obţinute la o MEF între 5% şi 10% (Tabelul 3.9). Analizând datele statistice expuse mai sus, putem trage concluzia că nou-născuții cu valoarea MEF extrem de mică – sub 3% – au o probabilitate mult mai mare să necesite suport respirator, iar probabilitatea ca acesta să dureze mai mult de 3 zile este mai mare, comparativ cu lotul de control la toți nou-născuții afectați de această patologie, indiferent de greutatea pe care o au la naştere [6].

Tabelul 3.9. Probabilitatea necesității acordării suportului respirator şi durata acestuia în funcție de valoarea percentilei la nivelul cărea se situează MEF

Rezultat perinatal		MEF < 3%		MEF 3-5%		MEF 5-10%	
		RP	95% IÎ	RP	95% IÎ	RP	95% IÎ
Zile suport respirator	Prezent	1,07	0,565-1,454*	0,15	0,050-0,448 ¤	0,23	0,09-0,586 ¤
	<3	0,59	0,266-1,293*	0,09	0,022-0,426 ¤	0,20	0,065-0,601 ¤
	3	2,32	0,208-26,008*	0,00	-*	0,00	-*
	>3	3,08	0,934-10,135*	0,57	0,101-3,155*	0,57	0,101-3,155*

* p>0,05, ¤ p<0,01

Hipoxia intrauterină este consecinţa condiţiilor variate materne, placentare şi fetale care se pot manifesta în mod diferit. În RCIU a fătului, este prezentă mai des hipoxia utero-placentară, care este rezultatul placentației anormale în perioada de gestație precoce şi al afectării patului vascular placentar în perioada de gestație tardivă. Hipoxia cronică reduce posibilitatea fătului de a-şi atinge potențialul genetic determinat de creştere. Complicațiile frecvente ale hipoxiei includ aspirația meconială, dereglări metabolice şi hematologice, disfuncții cognitive şi paralizie cerebrală. În perioada inițială a RCIU a fătului, organismul fetal încearcă să se adapteze condițiilor prin apariția vasodilatației în organele de importanţă vitală, dar odată cu progresarea procesului patologic, acest mecanism este suprasolicitat şi apare un declin al funcției cardiace şi detresă fetală [114].

Comparând datele echilibrului acido-bazic al nou-născuților cu valoarea percentilei MEF în RCIU a fătului, am stabilit o diferență semnificativă statistic în ceea ce priveşte factorul prezenței hipoxiei fetale în funcție de gradul deficitului de masă corporală a copiilor din grupurile comparate. La o valoare a MEF sub 3%, au fost înregistrate 34 (50,7±6.11%) de cazuri de AM din 67 analizate, fiind de 19,98 ori mai frecventă decât în lotul de control (RP=19,98, 95% IÎ – 5,912-67,493, p<0,001). La MEF localizată în intervalul de la 3% la 5%, AM a fost prezentă în 8 (40%) cazuri din 20, fiind de 3,24 ori mai frecventă decât în lotul de control (RP=3,24, 95% IÎ – 0,836-12,561, p>0,05). În grupul cu valori a MEF cuprinse între percentila a 5-a şi a 10-a, au fost determinate 4 (28,4%) cazuri din 14 şi, respectiv, a fost de 1,55 ori mai frecvent întâlnită decât în lotul de control (RP=1,55, 95% IÎ – 0,379-7,111, p>0,05). În lotul de control AM s-a constatat în 3 (2,58±1,47%) cazuri din 116, neavând semnificaţie statistică.

Formele AM au fost simetric repartizate între grupurile de valori ale percentilei MEF şi în cazul rezultatelor lotului de bază, cu excepţia formelor subcompensate şi decompensate în cazul MEF<3%, stabilind o diferenţă semnificativă statistic, ceea ce denotă că MEF poate prognoza

posibilitatea apariţiei dereglării echilibrului acido-bazic, dar şi influenţează gradul AM (p<0,001). (Figura 3.4).

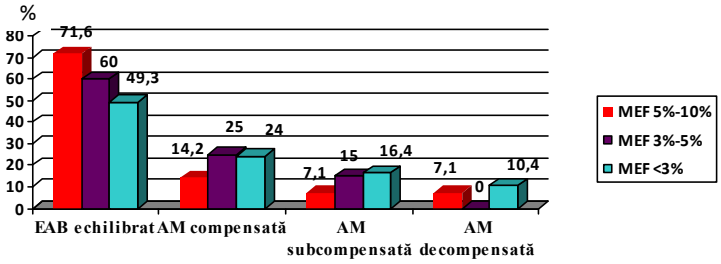


Fig.3.4. Repartizarea formelor AM în funcţie de gradul deficitului de masă (%).

Probabilitatea apariţiei formei subcompensate a AM la fetuşii cu RCIU care au valoarea MEF sub 3% este de 7,69 ori mai mare decât în lotul de control (RP=7,69, 95% IÎ – 1,677-35,224, p<0,001), a formei decompensate la acelaşi grup de fetuşi este de 9,89 ori mai mare decât în lotul de control (RP=9,89, 95% IÎ – 1,215-80,522, p<0,001). În restul grupurilor studiate nu a fost înregistrată o diferenţă semnificativ statistică.

Astfel, putem conchide că deficitul masei corporale a nou-născutului în RCIU reprezintă un indicator valoros, care ne poate sugera posibila prezenţă a stării de hipoxie fetală şi în aceste cazuri deseori ne putem confrunta cu forme severe, subcompensate şi decompensate ale AM a nou-născutului (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Calcularea probabilităţii apariţiei acidozei metabolice de diferit grad la fetuşii cu RCIU în funcţie de deficitul de masă corporală

Rezultat perinatal		MEF < 3%		MEF 3-5%		MEF 5-10%	
		RP	95% IÎ	RP	95% IÎ	RP	95% IÎ
Acidoza metaboli-că	Prezentă	19,98	5,912-67,493¤	3,24	0,836-12,561*	1,55	0,379-7,111*
	Compensată	0,00	-*	0,00	-*	0,00	-*
	Subcompen-sată	7,69	1,677-35,224¤	1,75	0,286-10,65*	0,57	0,051-6,381*
	Decompen-sată	9,89	1,215-80,522¤	0,00	-*	1,15	0,071-18,625*

* p>0,05, ¤ p<0,001

RCIU a fătului sporeşte conformarea arterelor coronare mici şi afectează rata de binucleare a cardiomiocitelor la făt. Acest fapt induce o imaturitate a cordului fetal şi a vaselor sangvine,

fenomen ce poate modifica adaptarea normală fetală hemodinamică la necesitatea de a dezvolta o presiune sangvină mai înaltă după naştere [123]. Conform unor studii, o hipotensiune relativă poate fi cauzată de dezvoltarea insuficientă vasculară sau cardiacă, ca urmare a rezistenței vasculare sporite sau a unei insuficiențe de substanțe nutritive pe parcursul vieții intrauterine. Totodată, autorii nu susțin ipoteza că RCIU în sine duce la dezechilibru în sistemul de reglare a tensiunii arteriale la făt [131]. Valori redise ale tensiunii arteriale sistemice au fost prezente în lotul de bază cu o frecvență redusă, înregistrându-se în 17 (20,48±4,43%) cazuri din 83. Hipotensiunea sistemică la nou-născuții din grupul cu valoarea MEF sub 3% a fost înregistrată de 1,41 ori mai des decât în lotul cu sarcini fiziologice, dar cu un interval de încredere ce nu este semnificativ statistic (RP=1,41 95% IÎ – 0,620-3,211, p>0,05). Acelaşi fenomen a fost observat şi în grupul cu MEF cuprinsă între 5% şi 10% (RP=0,27, 95% IÎ – 0,073-0,979, p<0,01). În cazul MEF apropiate de cea normală, nu a fost înregistrat niciun caz de hipotensiune.

Este deja cunoscut faptul că în cazul suprasolicitării organismului fetal în prezența RCIU, când există un deficit cronic de substanţe nutritive şi de oxigen, fătul îşi mobilizează resursele proprii ale organismului, epuizând rezervele de lipide şi de glucide. Astfel, ne putem aştepta la un nivel redus de glucoză în sângele nou-născutului după naştere. Hipoglicemia la copii cu valoarea MEF sub 3% a fost de 0,13 ori mai frecventă, comparativ cu lotul de control (RP=0,13, 95% IÎ – 0,071-0,249, p<0,001), fiind de 0,03 ori mai des întâlnită în cazul MEF de la 3% la 5% (RP=0,03, 95% IÎ – 0,015-0,066, p<0,001) şi, respectiv, de 0,03 ori mai frecventă în grupul cu MEF de la 5% la 10% (RP=0,03, 95% IÎ – 0,012-0,057, p<0,001) (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Manifestări clinice fetale în prezența RCIU la diverse valori ale percentilei MEF

Manifestări clinice	MEF < 3%		MEF 3-5%		MEF 5-10%	
	RP	95% IÎ	RP	95% IÎ	RP	95% IÎ
Icter	0,59	0,338-1,039*	0,13	0,059-0,281¤	0,08	0,034-0,206¤
Hipotensiune	1,41	0,620-3,211*	0,27	0,073-0,979†	0,00	-*
Hipoglicemie	0,13	0,071-0,249¤	0,03	0,015-0,066¤	0,03	0,012-0,057¤

*p>0,05, ¤ p<0,001, † p<0,01

Conform multiplelor studii, RCIU a fătului, în special în cazul naşterilor premature, reprezintă un risc sporit pentru apariția diverselor complicații perinatale, cu prezența unui nivel înalt de morbiditate [161]. În studiul nostru am încercat să stabilim dacă există vreo influență a valorii MEF asupra morbidităţii în perioada neonatală precoce, în cazul dat - în primele 3 zile de viață

extrauterină. Drept entități nosologice au fost considerate pneumonia congenitală, intoleranța alimentară, enterocolita ulcero-necrozantă, sepsisul neonatal timpuriu, boala membranelor hialinice, hemoragia gastrointestinală. Conform statisticii, morbiditatea în grupurile comparate a fost prezentă în 28 (28,0±4,49%) de cazuri din 100 în lotul de bază şi, respectiv, în 16 (13,79±3,20%) cazuri din116 în lotul de control (p<0,05). După valoarea percentilei a MEF, morbiditatea a fost mai înaltă în cazul unei MEF extrem de mici sub percentila a 3-a), constituind 25 (25,0%) de cazuri, fiind de 2,08 ori mai frecventă decât în lotul de control (RP= 2,08, 95% IÎ – 1,039-4,175, p<0,01), comparativ cu 2% în grupul cu MEF de la 3% la 5%, în care probabilitatea cazurilor de morbiditate este destul de joasă (RP=0,13, 95% IÎ – 0,029-0,569, p<0,001), şi, respectiv, 1% în cazurile cu valoari ale MEF cuprinse între 5% şi 10%, unde probabilitatea morbidității nu are valoare statistică (RP=1,66, 95% IÎ – 0,813-3,393, p>0,05) (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Morbiditatea fetală în RCIU la diverse valori a percentilei MEF

	MEF < 3%		MEF 3-5%		MEF 5-10%	
	RP	95% IÎ	RP	95% IÎ	RP	95% IÎ
Morbiditatea	2,08	1,039-4,175†	0,13	0,029-0,569¤	1,66	0,813-3,393*

* p>0,05, ¤ p<0,001, † p<0,01

Practic, toate entitățile nosologice studiate au fost prezente în cazul MEF cu valoare sub percentila a 3-a, în restul grupurilor de MEF apariția diferitor patologii a fost sporadică. EUN (7 cazuri), BMH (3 cazuri), şocul septic (1 caz) şi hemoragia gastrointestinală (1 caz) au fost prezente doar în cazul unei MEF extrem de joase. Pneumonia a fost prezentă în egală măsură în ambele loturi (RP=1,19 95% IÎ – 0,549-2,571, p>0,05). Intoleranța alimentară a fost atestată de 4,94 ori mai frecvent în lotul de bază, comparativ cu cel de control (RP=4,94, 95% IÎ – 1,583-15,425, p<0,001), iar sepsisul a fost prezent la nou-născuții cu RCIU de 4,79 ori mai frecvent decât la cei născuți din sarcini fiziologice (RP=4,79, 95% IÎ – 0,527-43,592, p>0,05), fapt ce denotă, conform studiului dat, că aceste două patologii sunt destul de caracteristice pentru RCIU a fătului. În lotul de control EUN, BMH, şocul septic şi hemoragia gastrointestinală nu s-au diagnosticat.

3.4. Valoarea volumului lichidului amniotic în evaluarea retardului de creştere intrauterină a fătului

Un indicator important în RCIU a fătului este volumul lichidului amniotic. Valoarea lui se determină prin calculul indicelui amniotic, care reprezintă suma adâncimii patului amniotic, calculată în patru cadrane laterale ale pungii amniotice.

Este cunoscut faptul că formarea urinei la făt reprezintă factorul principal ce determină volumul lichidului amniotic, în special în trimestrul III de sarcină [106], iar cantitatea lichidului amniotic este un indicator important al stării intrauterine fetale, deoarece odată cu apariția unei afecțiuni fetale, asociate cu starea de hipoxie şi de redistribuție a fluxului sangvin spre organele de importanță vitală, apare o hipoperfuzie renală, ce conduce la micşorarea formării urinei. Totodată, şi prezența factorilor infecțioşi favorizează afectarea rinichilor fetali, conducând, de asemenea, la micşorarea filtrației glomerulare şi favorizând apariția oligoamniosului. În acelaşi timp, este demonstrat faptul că în reglarea volumului lichidului amniotic, pe lângă sistemul urinar fetal, participă şi membranele amniotice, una din funcțiile de bază ale cărora este eliminarea apelor fetale din cavitatea amniotică [46].

Aceleaşi studii ştiințifice au demonstrat acțiunea multiplilor factori în formarea hidramniosului, iar pe prim-plan se află infectarea membranelor amniotice, cu dezvoltarea amnionitei şi perturbarea procesului de reabsorbție a lichidului amniotic. Savanţii Chauhan S. P. et al. au stabilit la un grup de paciente cu vârsta gestațională peste 24 s.a., rata RCIU a fătului de 19% cu un indice amniotic mai mic de 5 şi de 9% cu indicele amniotic ce depăşea 5 (odds ratio, 2.13; 95% CI, 1.10-4.16) [82]. Totodată, Banks E. H. şi Miller D.A. la fel au remarcat un risc sporit de RCIU în grupul fetuşilor la care valoarea indicelui amniotic s-a aflat la limita normei (5-10), comparativ cu sarcinile unde indicele amniotic a fost >10 (13% vs 3,6%; rate ratio, 3.9; 95% CI, 1.2-16.2) [64].

În lotul de control al studiului nu au fost înregistrate valori anormale ale lichidului amniotic, pe când în cel de bază a predominat oligoamniosul în 60 de cazuri (26,4±2,93% din numărul total de cazuri examinate, p<0,001). Hidramniosul a fost prezent doar înt-un caz (0,4±0,44% din numărul total de cazuri examinate, p>0,05) (Tabelul 3.13), ceea ce demonstrează că pentru RCIU a fătului este specific un volum mai frecvent redus decât unul sporit de lichid amniotic.

Tabelul 3.13. Corelaţia dintre loturile comparate în ceea ce priveşte indicii volumului lichidului amniotic

Volumul lichidului amniotic	Lotul $_1$(n_1=111)		Lotul $_0$ (n_0=116)		$p_{1,0}$
	Abs.	$P_1 \pm ES_1$	Abs.	$P_0 \pm ES_0$	
Normal	50	(22,0±2,75%)	116	(51,1±3,32%)	<0,001
Oligoamnios	60	(26,4±2,93%)	0	0	<0,001
Hidramnios	1	(0,4±0,44%)	0	0	>0,05

Media indicelui amniotic în lotul de bază a constituit 86,74±53,231 mm (de la 0 până la 284 mm), iar în lotul de control media a fost de 149,43±40,574 mm (de la 41 până la 258 mm) (p>0,05), deci a existat o diferenţă semnificativă statistic între lotul de bază şi cel de control, fapt ce demonstrează că oligoamniosul este caracteristic pentru RCIU a fătului.

Studiind rezultatele perinatale la naştere şi pe parcursul primelor trei zile de viaţă ale nou-născuţilor afectaţi intrauterin de RCIU, am observat că volumul lichidului amniotic nu influenţeaza scorul Apgar la naştere, atât în primul, cât şi în al cincilea minut de viaţă (p>0,001). Acelaşi lucru se poate spune şi referitor la influenţa lui asupra gradului de prematuritate, mortalităţii perinatale fetale, prezenţa hipoxiei fetale, acidozei metabolice, intoleranţei alimentare, hipoglicemiei, policitemiei, hipotensiunii, apneei prematurilor, icterului, hemoragiei intraventriculare şi morbidităţii generale (pneumonie, sepsis, hemoragie, boala membranelor hialinice, şocul septic). Însă în studiul nostru am observat că volumul redus de lichid amniotic reprezintă un factor de risc sporit pentru apariţia SDR, nu în ultimul rând din cauza că un volum redus de lichid amniotic conduce la dereglarea maturizării plămânilor şi la necesitatea suportului respirator (p<0,001) la nou-născuţii afectaţi de RCIU [6].

Sensibilitatea factorului de oligoamnios, care reprezintă rata fetuşilor cu RCIU cu rezultat pozitiv la acest test, în studiul efectuat de noi a constituit 100% în toate grupele de vârstă gestaţională, iar specificitatea, care demonstrează rata fetuşilor aparent sănătoşi cu rezultat negativ la acest test, a fost aproape egală în toate grupe cercetate, constituind 75% în primul grup (< 28 s.a.), 73,6% în grupul doi (28-32^{+6} s.a.) şi 63,6% în grupul trei (33-36^{+6} s.a.). Volum redus de lichid amniotic s-a observat într-un procent mai înalt în grupul cu vârsta gestaţională sub 28 s.a. Raportul de probabilitate pozitiv, de asemenea, nu a avut mari fluctuaţii în grupele date, fiind uşor mai elevat în primul grup. Astfel, la vârsta gestaţională sub 28 s.a. el a constituit 4,0%, de la 28 la 32^{+6} s.a. valoarea lui a fost de 3,79% şi în grupul trei a fost de 2,75% (Tabelul 3.14).

Aşadar, putem conchide că prezența oligoamniosului reprezintă un marker de valoare sporită în diagnosticul RCIU a fătului.

Tabelul 3.14. Sensibilitatea, specificitatea, raportul de probabilitate pozitiv al oligoamniosului în diagnosticul RCIU a fătului

Vârsta gestațională	Se (%)	Sp (%)	RP (+)
< 28 s.a.	100,0	75,0	4,0
28-32^{+6} s.a.	100,0	73,6	3,79
33-36^{+6} s.a.	100,0	63,6	2,75

RCIU a fătului frecvent este asociat cu o stare de hipoxie fetală, care se dezvoltă în urma afectării capacității fătului de a compensa starea compromisă intrauterină. Riscul probabil, în cazul unui volum normal de lichid amniotic la gravidele cu RCIU, de a fi înregistrată o stare de AM la nou-născut este de 2,4 ori mai înalt în comparaţie cu lotul de control (x^2=23,49, gl=1, p<0,001) [31]. În cazul unei sarcini patologice asociate cu oligoamnios, riscul de apariție a modificărilor patologice în echilibrul acido-bazic este de 52 de ori mai înalt, comparativ cu lotul de control (x^2=49,0 gl=1, p<0,001), de unde constatăm că în cazul prezenței RCIU a fătului probabilitatea de hipoxie fetală este înaltă atât în cazurile cu volum normal al patului amniotic, cât şi în cele asociate cu oligoamnios. Dar înregistrarea unui volum redus de lichid amniotic, raportat la volumul fiziologic al lichidului amniotic, ne poate sugera, cu o probabilitate foarte înaltă, posibilitatea apariției la aceşti fetuşi a AM după naştere.

3.5. Concluzii la capitolul 3

1. În studiul prezent am determinat că forma asimetrică a RCIU a fătului a prevalat comparativ cu forma simetrică, constituind 70 de cazuri (63,1±4,56%) faţă de 41 de cazuri (36,9±4,58%) (p<0,001), fiind mai des diagnosticată la vârsta gestațională de 33-36^{+6} s.a. (55,86%).
2. S-a constatat că criteriile certe pentru stabilirea diagnosticului de RCIU a fătului sunt: dimensiunile circumferinței abdomenului şi valoarea masei estimative fetale situate sub percentila a 10-a, înregistrând o Se de 98,1%, Sp şi VPP de 100%, iar VPN de 98,3% în cazul circumferinței abdomenului, şi a unei Se de 97,1%, Sp 100%, VPP 100%, VPN 97,4% pentru masa estimativă fetală.

3. A fost stabilită o corelație directă între valoarea percentilei pentru vârsta gestațională al circumferinței abdomenului şi valoarea percentilei pentru masa estimativă fetală, raportată la vârsta gestațională ($\chi 2$ = 72,19, gl = 4; p <0,001).
4. S-a demonstrat că valoarea indicatorilor statistici ai masei estimative fetale şi circumferinței abdomenului pentru prognozarea retardului fetal creşte odată cu micşorarea valorii percentilei a parametrului studiat. Astfel, în cazul masei estimative fetale Se variază de la 82,4% la 100%, Sp – de la 56,5% la 77,3%, iar VPP – de la 13,9% la 66,3%. În cazul aprecierii circumferinței abdomenului Se creşte de la 90% la 100%, Sp – de la 57,9 la 74,8%, VPP – de la 17,8% la 61,4%.
5. Rezultatele studiului realizat au demonstrat că evaluarea percentilei masei estimative fetale are o importanță majoră pentru prognozarea consecințelor perinatale, dovedind că valoarea MEF sub percentila a 3-a determină o mortalitate perinatală înaltă (99,09±28,36‰), necesitatea internării nou-născutului în secţia Reanimare şi Terapie Intensivă (65,3±4,74%), instalarea acidozei metabolice la făt (RP=19,98, 95% IÎ – 5.912-67.493, p<0.001), prezenţa hipoglicemiei (RP=0,13, 95% IÎ – 0,071-0,249, p<0.001) şi o morbiditate sporită a nou-născutului în primele trei zile de viață (RP= 2,08, 95% IÎ – 1.039-4.175, p<0.01).
6. S-a demonstrat că frecvența RCIU a fătului, la înregistrarea unei valori reduse de lichid amniotic, este înaltă, variind între grupurile de vârstă gestațională cu o probabilitate de la 2,75 la o vârstă gestațională mai avansată până la 4,0 în sarcinile cu RCIU până la 28 s.a. Oligoamniosul mai frecvent se constată la înregistrarea valorii masei estimative fetale sub percentila a 3-a pentru vârsta gestațională – (40,5±4,66%). Totodată instalarea oligoamniosului conduce la sporirea riscului de dezvoltare a sindromului detresei respiratorii şi acidozei metabolice la nou-născut (p<0,001).

4. PARTICULARITĂȚILE FLUXURILOR DOPPLEROGRAFICE ALE SISTEMULUI MATERNO -FETAL ÎN APRECIEREA STĂRII FUNCȚIONALE A FĂTULUI ÎN RETRADUL DE CREŞTERE INTRAUTERINĂ

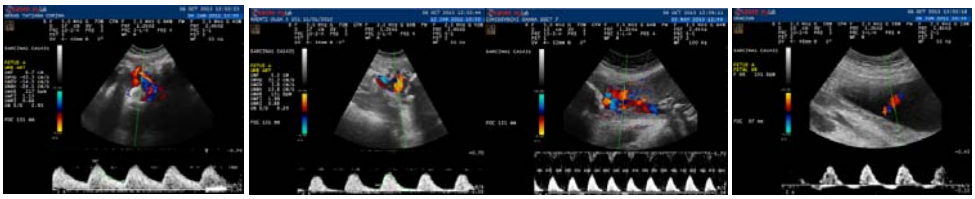
4.1. *Importanța valorilor velocimetrice ale fluxurilor dopplerografice în sistemul materno-fetal pentru evaluarea retardului de creştere intrauterină a fătului*

Starea funcțională a fătului reprezintă unul din factorii de bază care determină gradul lui de pregătire către viaţa extrauterină şi deseori influenţează momentul declanşării naşterii.

Substratul morfofuncțional al insuficienței placentare în RCIU a fătului reprezintă dereglarea circulației feto-placentare, afectarea căreia conduce la apariția unui şir de complicații în sarcină, la care, în primul rând, se referă hipertensiunea indusă de sarcină şi naşterea prematură.

Aspectele indicatorilor dopplerografici ai circuitului materno-placento-fetal în funcție de gradul insuficienței circulatorii

După cum a fost menționat, analiza fluxurilor dopplerografice în artera ombilicală reprezintă veriga de bază în aprecierea stării funcionale fetale, în special a caracteristicilor de debut al modificărilor patologice. Fluxurile în acest vas pot varia, în RCIU a fătului, de la valori normale până la fluxuri critice, care deseori pun în pericol viața fătului (Figura 4.1).



a. b. c. d.

Fig. 4.1. Curba velocimetrică pe artera ombilicală (a: normă; b: indicatori velocimetrici sporiți;c: flux diastolic nul; d: flux diastolic revers).

Studiul dopplerografic al circulației feto-placentare în studiul nostru a fost efectuat pe artera ombilicală, luând în calcul indicele pulsatil (PI) şi indicele de rezistență (RI), care reflectă gradul de insuficiență circulatorie. S-a observat că sumar, în toate cazurile din lotul de bază, au fost mai des înregistrate valori sporite atât ale PI, cât şi ale RI, comparative cu lotul de control (Figura 4.2). Acelaşi fenomen a fost înregistrat şi în cazul analizei valorilor indicatorilor velocimetrici conform vârstei gestaționale. O diferență semnificativă statistic între loturile studiate a fost înregistrată în cazul PI în grupul cu vârsta gestațională sub 28 s.a. ($p<0,001$) şi în grupul fetuşilor

cu VG cuprinsă între 28 şi 32^{+6} s.a. (p<0,01). În cazul celor cu vârsta gestațională mai mare de 33 s.a., nu s-a înregistrat o diferență statistică (p>0,05), ceea ce denotă faptul că la o vârstă gestațională mai avansată riscul apariției modificărilor hemodinamice de divers grad este mai redus, comparativ cu vârsta gestațională mai mică. În ceea ce priveşte valorile dopplerografice ale RI, nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistice în grupurile cu diverse VG. (Anexa 5).

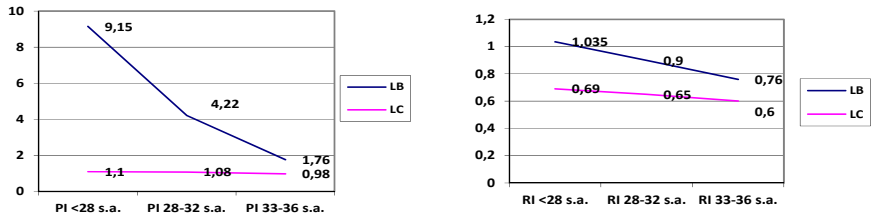


Fig. 4.2. *Corelaţia dintre valorile PI şi RI pe artera ombilicală în lotul de bază(LB) şi în cel de control (LC), în funcție de vârsta gestațională.*

Datele studiului denotă că în lotul de bază, gradele de insuficiență circulatorie (IC) au fost repartizate cu o frecvență relativ egală, diferența fiind constatată doar în interiorul grupurilor cu diferită vârstă gestațională. Astfel, în sarcinile cu RCIU a fătului până la 28 s.a. au predominat cazurile însoțite de insuficiență circulatorie de gradul III, constituind 5 cazuri din 6 analizate (83,33±3.54%). La analiza cazurilor din grupul cu vârsta gestațională cuprinsă între 28 s.a. şi 32^{+6} s.a., care a constituit 43 de cazuri, s-a stabilit că majoritatea au fost însoțite de insuficiență circulatorie de gradele II (11 cazuri – 25,58%) şi III (15 cazuri – 34,88%). La restul pacientelor au fost înregistrate în 5 cazuri gradul IA, iar în 5 cazuri gradul IB de IC, în 7 cazuri IC nu a fost înregistrată. Studiind cazurile din grupul pacientelor la care naşterea a survenit după 32^{+6} s.a., am observat o diminuare a cazurilor cu grad avansat de IC, gradul III înregistrându-se doar în 5 cazuri (8,06±3.46%) din 62 examinate, pe când lipsa IC a fost atestată în 16 cazuri. Gradul IA de IC a fost prezent în 11 (26.8%) cazuri, IB – în 16 (39.0%) şi, respectiv, gradul II a fost înregistrat în 14 (34.2%) cazuri, ceea ce denotă că o vârstă gestațională mică presupune o probabilitate mai mare de a dezvolta IC de un grad mai avansat decât sarcinile cu o VG avansată.

Comparând raportul dintre frecvența apariției IC în lotul de bază şi în cel de control, am observat că lipsa IC a predominat în lotul de control în toate grupurile de vârstă gestațională,

constituind 106 (91,4±2,66%) din 116 cazuri, raportate la 24 (21,6±3,91%) din 111 cazuri din lotul de bază (p<0,001), iar cazurile asociate cu IC de diferit grad au predominat în lotul de bază, unde gradul IA a fost determinat în 16 (14,4±3,33%) cazuri, comparativ cu 3 cazuri (2,6±1,48%) în lotul de control. IB a fost prezent în 21 de cazuri (18,9±3,72%) în lotul de bază comparativ cu 4 cazuri (3,4±1,68%) din lotul de control (p<0,001), iar gradul II al IC în lotul de bază a constituit 25 de cazuri (22,5±3,96%), pe când în lotul de control au fost înregistrate doar 3 cazuri (0,9±0,89%) (p<0,001). Gradul avansat de IC nu a fost înregistrat în lotul de control, iar în cel de bază a fost prezent în 25 de cazuri (22,5±3,96) (p<0,001), date care demonstrează că apariția IC, în special a celei de gradul III, este caracteristică fetuşilor compromişi de RCIU.

După cum am menționat, RCIU a fătului se poate manifesta sub două forme: simetrică şi asimetrică. Am încercat să determinăm dacă există vreo legătură între forma RCIU şi gradul de IC. În studiul efectuat, am observat că gradul de IC se intensifică în forma simetrică de RCIU a fătului, şi în descreştere în forma asimetrică. Astfel, gradul 0 al IC a fost înregistrat în 21 de cazuri (30,0±5,48%) din cele asociate cu forma asimetrică, raportate la 3 cazuri (7.3±2.47%) de formă simetrică (p<0,001), pe când gradul III de IC a fost apreciat în 15 cazuri în forma simetrică (36,6±7,52%), comparativ cu 10 (14,3±4,18%) cazuri în cea asimetrică (p<0,05), confirmând faptul că în RCIU a fătului, însoțit de neconcordanța tuturor parametrilor fetometrici, este mai susceptibil de a dezvolta un grad mai avansat de IC, având la bază o stare fetală mai compromisă. În cazul celorlalte grade de IC nu s-a semnalat o diferență semnificativă statistic între forma simetrică şi cea asimetrică de RCIU a fătului (p>0.05) (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. *Frecvența apariției diverselor grade de IC în diferite forme de RCIU a fătului*

Insuficiența circulatorie (grad)	Forma RCIU				p
	Simetrică (n=41)	%	Asimetrică (n=70)	%	
0	3	7,3±2,47	21	30,0±5,48	<0,001
IA	4	9,8±2,82	12	17,1±4,50	>0,05
IB	8	19,5±6,19	13	18,6±4,65	>0,05
II	11	26,8±6,92	14	20,0±4,78	>0,05
III	15	36,6±7,52	10	14,3±4,18	<0,05

O stare compromisă fetală presupune o centralizate a circulației sangvine, cu reducerea perfuziei renale fetale şi, respectiv, apariția oligoamniosului. Noi am încercat să stabilim dacă există vreo corelație între volumul lichidului amniotic şi gradul de IC. În studiul de față nu a fost semnalată o diferență semnificativă statistic între grupurile cu divers grad ale IC şi volumul lichidului amniotic, cu excepția gradului III, care se înregistrează cu o frecvență mai mare în cazul diagnosticării oligoamniosului. Astfel, un indice normal al LA a fost prezent în 50 (45,0±4,72%) de cazuri din numărul total de paciente examinate, fiind asociat cu lipsa IC în 14 cazuri (28%), IC IA – în 11 cazuri (22%), IB – în 7 cazuri (14%), II – în 13 cazuri (26%), gradul III de IC a fost înregistrat 5 cazuri – (10%). În cazul oligoamniosului (n=60) (54,1±4,73%) din cazuri, absența IC a fost atestată în 10 cazuri (16,67%), IC IA s-a înregistrat în 5 cazuri (8,33%), IB – în 13 cazuri (21,67%), II – în 12 cazuri (20%), III – a fost înregistrat 5 cazuri – (10%). de 4 ori mai frecvent în cazurile cu volum de lichid amniotic redus (20 de cazuri – 33,33%) decât în cele cu valori normale ale lichidului amniotic (X^2=25,6, GL=8, p<0,01). Hidroamniosul s-a înregistrat doar într-un singur caz şi nu a avut importanță statistică. Aşadar, este clară necesitatea efectuării obligatorii a dopplerografiei în cazurile stabilirii RCIU a fătului asociat cu oligoamnios, luând în considerare faptul că în aşa cazuri deseori ne putem aştepta la un grad avansat al IC.

Dacă confruntăm gradul de deficit de masă, cu gradul insuficienței circulatorii, observăm că în cazul prezenței unei valori a MEF cuprinse între percentilele a 5-a şi a 10-a predomină cazurile ce nu au fost însoţite de IC (50%) raportate la 10,42% în grupul fetuşilor cu deficit sever de masă corporală – valoarea MEF sub percentila a 3-a (p<0,001), dar în cazul unei valori a MEF sub percentila a 3-a există o diferență semnificativă statistică inversă, în grupul cu MEF apropiată de cea normală IC de gradul III nu a fost înregistrată, pe când la o MEF<3% rata a fost de 31,16% din numărul total de fetuşi cu acest deficit de masă (X^2= 77,81, GL=8, p<0,001). Aceeaşi corelaţie s-a determinat şi în cazul IC IA (Figura 4.3). Celelalte grade de IC s-au repartizat relative simetric între grupurile de percentilă de masă corporală estimativă, fără a avea importanță statistic semnificativă. Am observat deci o predominare a fluxurilor cu grad înalt de compromitere a stării intrauterine fetale în cazul fetuşilor cu masă extrem de mică, adică la cei a căror valoare a MEF este sub percentila a 3-a pentru vârsta gestațională.

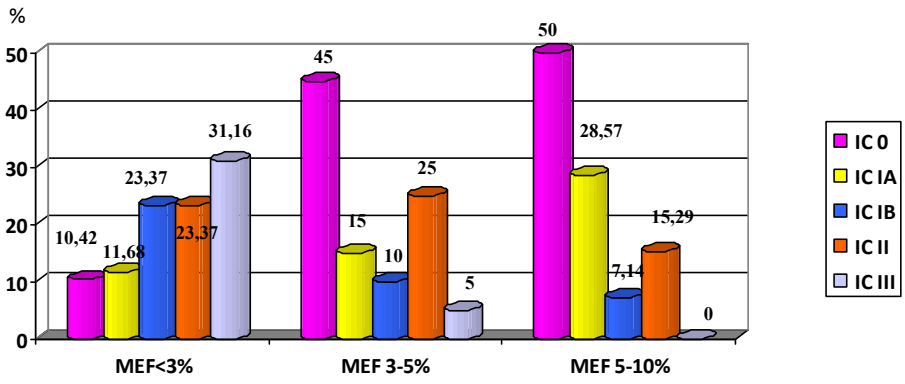
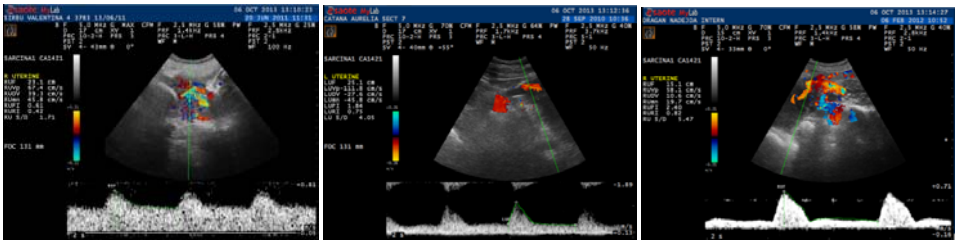


Fig. 4.3. Compararea MEF fetale cu diverse grade de IC (%).

Studiul dopplerografic al arterelor uterine în retardul de creştere intrauterină a fătului

În şirul factorilor etiologici ce conduc la apariţia RCIU a fătului, pe unul din primele locuri se situează cauzele materne, în special preeclampsia. Lipsa unui răspuns adecvat din partea arterelor uterine la progresarea sarcinii şi invazia patologică a trofoblastului conduce la mărirea presiunii sistemice sangvine în vasele materne care alimentează uterul, adică arterele spiralate. Întrucât acestea fac parte din arterele uterine, studiul hemodinamicii utero-placentare se recomandă a fi efectuat bilateral pe arterele uterine. Fluxurile în aceste artere poate varia de la normă până la valori extrem de critice, care reflectă o tensiune sporită sangvină, respectiv reprezentând un risc de a înregistra valori sistemice sporite ale tensiunii arteriale (Figura 4.4).



a b c

Fig. 4.4. *Curba velocimetrică pe artera uterină (a: normă; b: indicatori velocimetrici sporiţi; c: indicatori velocimetrici sporiţi cu prezenţa incizurii protodiastolice).*

În ultimul timp, se observă un interes sporit faţă de studiul dopplerografic al circulaţiei sangvine din sistemul arterelor uterine [7, 9], întrucât afectarea hemodinamicii joacă un rol primordial în patogeneza apariţiei insufucienţei feto-placentare şi a RCIU a fătului. În studiul curent, de asemenea, ne-am propus să stabilim dacă există vreo legătură între prezenţa

modificărilor fluxurilor dopplerografice în arterele uterine, preeclampsie şi modificările hemodinamice de diferit grad în cazul fetuşilor afectați de RCIU. Am observat că, în cazul sarcinilor cu RCIU la care nu s-au înregistrat modificări hemodinamice, preeclampsia a fost prezentă într-un procent extrem de mic de cazuri – 6,5±3,63%, iar în 32,3±5,8% cazuri nu s-au înregistrat în general asocieri cu hipertensiune (p<0,001). La înregistrarea indicilor de rezistență sporiți pe artera uterină, adică în cazul prezenței IC de gradul IA, preeclampsia a fost estimată în 14 cazuri (30,4±6,78%), comparativ cu 2 cazuri (3,1±2,15%) la care au fost prezente modificări patologice pe arterele uterine, dar nu s-a diagnosticat preeclampsia (p<0,001). În cazul IC de gradul IB, care elucidează starea circulației sangvine la nivelul placento-fetal, date privind modificările vasculare sistemice la gravide au fost înregistrate numai în 3 cazuri (6,5±3,63%), celelalte 18 cazuri (27,7±5,55%) nu au fost asociate cu preeclampsia (p<0,01). În cazul unei IC de gradul II, care include schimbări sumare în circulația materno-fetală, uşor au dominat cazurile asociate cu preeclampsia, constituind 14 (30,4±6,78%), comparativ cu 11 cazuri (16,9±4,65%) de sarcini la care nu a fost prezentă preeclampsia, fără a fi înregistrată o diferenţă semnificativă statistic (p>0,05). În cazul IC de gradul III, care denotă schimbări critice pe artera ombilicală, indiferent de faptul dacă sunt sau nu prezente schimbări în artera uterină, cazurile de RCIU a fătului cu şi fără prezența preeclampsiei au fost practic repartizate egal între grupurile comparate, constituind 12 cazuri (26,1±6,48) la prezența preeclampsiei şi 13 cazuri (20,0±4,96%) în lipsa acesteia, fără a dezvălui o semnificație statistică (p>0,05) [4]. Cele expuse mai sus denotă faptul că înregistrarea fluxurilor patologice în artera uterină, în RCIU a fătului, ne poate ajuta în stabilirea factorului etiologic în apariția patologiei studiate, adică al celui vascular matern, luând în considerare faptul că în majoritatea cazurilor cu RCIU a fătului, la care au fost înregistrate modificări ale fluxurilor velocimetrice sangvine în artera uterină, ele au fost asociate cu preeclampsie.

Rezultatele perinatale la nou-născuți cu retard de creştere intrauterină a fătului în funcție de gradul insuficienței circulatorii

RCIU a fătului rămâne o problemă serioasă, asociată cu o morbiditate şi o mortalitate înalte în grupul nou-născuților prematuri, indiferent dacă diagnosticul este stabilit înainte sau după naştere. Acest rezultat este extrem de important pentru consiliul obstetrical şi pentru decizia privind tratamentul acestor nou-născuți.

Un interes deosebit în momentul depistării RCIU a fătului, aprecierii gradului de IC îl reprezintă prognosticul pentru aceşti fetuşi, stabilirea momentului oportun pentru declanşarea

travaliului, cu scopul de a diminua riscurile perinatale şi a evita, în acelaşi timp, prematuritatea iatrogenă.

În studiul nostru am observat predominarea unui scor Apgar jos, mai mic de 3 puncte în grupul nou-născuţilor care intrauterin au fost diagnosticaţi cu IC de gradul III. Astfel în 4 cazuri din 16 (25%) s-a înregistrat un punctaj egal sau mai jos de 4, iar în 10 cazuri (62%) scorul a fost situat între 5 şi 6 puncte. La al 5-lea minut de viaţă, am determinat că continuă să predomine un punctaj Apgar mic. Un scor ≥7 puncte s-a înregistrat în 7 cazuri (38,88%), de la 5 la 6 puncte – în 9 cazuri (50%) şi, respectiv, 2 cazuri (11,11%) cu un scor Apgar ≤4 puncte (Figura 4.5).

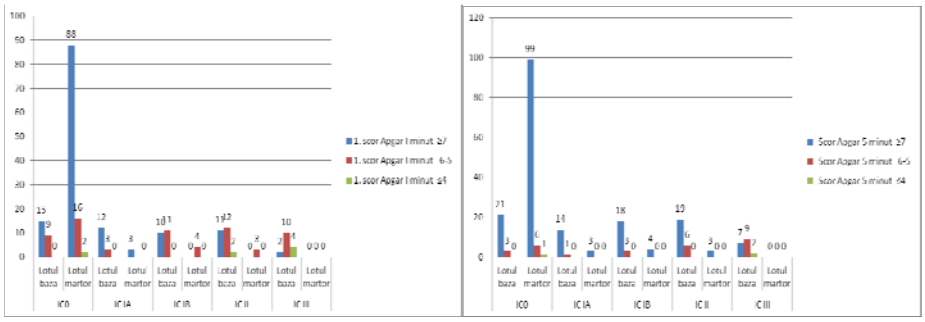


Fig. 4.5. *Scorul Apgar la fetuşii cu RCIU la primul şi la al V-lea minut de viaţă, corelat cu gradul de IC înregistrat intrauterin.*

Decesul perinatal în RCIU a fătului în studiul efectuat a constituit 11 (99,09±28,36‰) cazuri, dintre care unul antenatal (9,01±8,97‰), asociat cu IC IA, fiind favorizat de prezenţa preeclampsiei severe la mamă şi de VG extrem de mică – sub 28 s.a. În celelalte 8 (72,07±24,54‰) cazuri, decesul antenatal a survenit pe fundalul unei IC de gradul III. De asemenea, şi decesul neonatal precoce s-a produs la fetuşii care au suportat intrauterin un grad mai avansat de IC, fiind înregistrat un deces în IC de gradul II şi unul în IC de gradul III. În lotul de control, nu a fost niciun caz de deces perinatal, indiferent de gradul IC. Astfel, constatăm că majoritatea cazurilor de deces perinatal a avut loc în grupul pacienţilor cu IC de gradul III, constituind în studiul nostru 36,0±4,56% din 25 de cazuri înregistrate cu modificări critice în fluxurile velocimetrice din artera ombilicală.

Nou-născuţii care au fost diagnosticaţi cu RCIU, în special cu semne de IC de diferit grad, au avut mai des nevoie de a fi internaţi în secţiile specializate de reanimare şi terapie intensivă (RTI), comparativ cu cei din lotul de control, care cel mai frecvent au fost monitorizaţi în secţia FNN. În cazul în care lipseau date pentru IC, nou- născuţii din lotul de bază au fost internaţi în

secția RTI în 70,80±4,32% din cazuri, iar cei din lotul de control în 57,50±4,59% din cazuri (Figura 4.6). La depistarea unui anumit grad de IC, practic în toate cazurile examinate, atât în lotul de bază, cât şi în cel de control, cu exepția unui caz din lotul de control asociat cu IC de gradul IA, pacientele au fost internate şi supravegheate în unitatea de reanimare şi terapie intensivă. Astfel, a fost dovedit faptul că o agravare a stării funcționale intrauterine fetale ulterior obligatoriu va necesita un tratament şi o supraveghere mai minuțioasă post-partum.

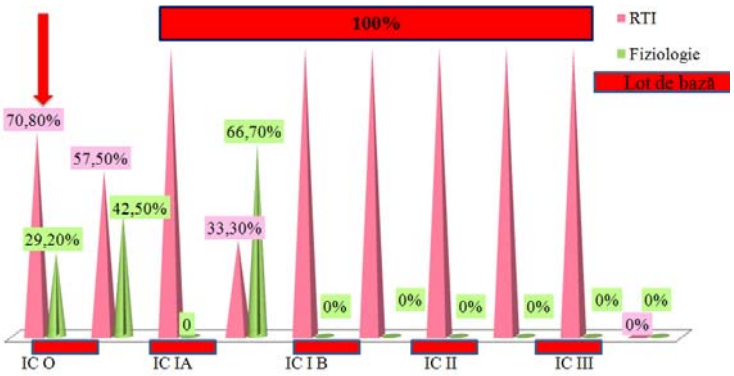


Fig. 4.6. *Frecvența internării nou-născuților cu RCIU în secțiile de RTI şi FNN, în funcție de gradul IC înregistrat prenatal.*

Dat fiind faptul că fetuşii afectați de RCIU frecvent necesită de a fi extraşi prematuri, am încercat să analizăm dacă prezența SDR şi gradul de manifestare a lui au corelație cu gradul IC. În lotul de bază, din 101 nou-născuți care au supraviețuit la primele minute de viață, SDR s-a dezvoltat în 39,6±4,87% din cazuri, iar în lotul de control frecvența dezvoltării acestui sindrom a constituit 25,86±4,07% din cazuri, ceea ce denotă că prezența RCIU a fătului favorizează apariția SDR. În studiul nostru, la nou-născuții care nu au suferit intrauterin dereglări ale indicatorilor velocimetrici hemodinamici, SDR s-a dezvoltat în măsură egală în ambele loturi – în cel de bază în 6 cazuri (25%), comparativ cu 27 de cazuri (25,47%) în lotul de control. În lotul de bază nu s-a constatat o diferență semnificativă statistic ($p>0,05$) în ceea ce priveşte dezvoltarea SDR în cazurile asociate cu IC de gradul IA, IB şi II. La stabilirea prezenței IC de gradul IA, SDR a fost înregistrat în 20% din cazuri, IB – în 38,09% din cazuri, gradul II – în 36,0% din cazuri, însă gradul III al IC în majoritatea cazurilor s-a soldat ulterior cu dezvoltarea SDR în 14 cazuri (87,5%) ($p<0,001$). Referitor la gradele SDR, nu s-a determinat o diferență semnificativă statistic raportată la gravitatea stării intrauterine fetale ($p>0,05$), formele SDR fiind repartizate relativ uniform în toate gradele de IC. Menționăm faptul că forma gravă a SDR a fost

prezentă mai frecvent la nou-născuții care au suferit intrauterin de IC de gradul III (42,8% din cazuri), raportată la 33,30% din cazuri în IC de gradul II şi IA, 16,70% nu au avut intrauterin IC (Figura 4.7). În lotul de control, în cazul IC, cazurile de SDR au fost rare şi nu au prezentat interes statistic.

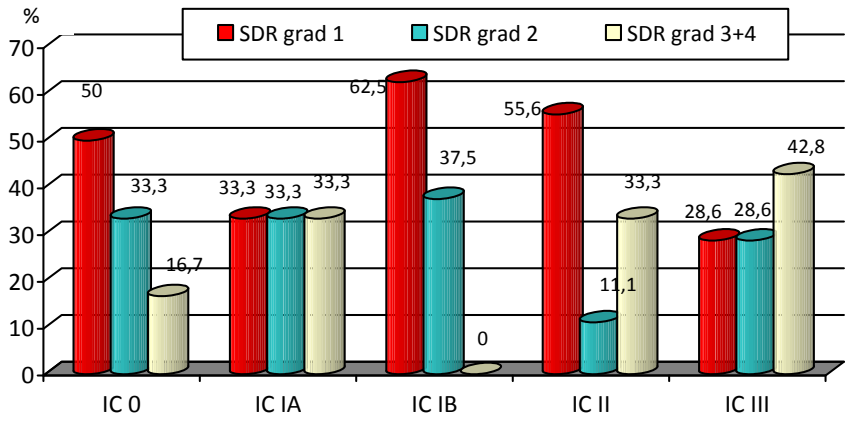


Fig. 4.7. *Frecvența dezvoltării diverselor forme ale SDR în funcție de gradul IC înregistrat prenatal (%).*

Ulterior, 31 de pacienți (31±4,59%) din lotul de bază au necesitat suport respirator, față de 24 de pacienți (20,68±3,76%) din lotul de control (p>0,05), fiind în creştere în lotul asociat cu RCIU a fătului. Astfel, în cazul lipsei intrauterine a IC la făt (n=24), au necesitat suport respirator 4 nou-născuți (16,66%), în cazul IC de gradul IA (n=15) – 3 pacienți (20%), IB (n=21) – 6 (28,57%) pacienți; gradul II al IC (n=24) – 8 nou-născuți (33%), iar celor care au suferit IC de gradul III (n=16), suportul respirator a fost acordat în 10 cazuri (62,5%). Dacă analizăm durata suportului respirator acordat nou-născuților, observăm că în lotul de bază, atât în grupul pacienților care nu au avut modificări hemodinamice, cât şi al celor care l-au suportat pe parcursul sarcinii, au predominat cazurile cu perioadă scurtă de suport respirator – până în 3 zile, cu exepția nou-născuților la care prenatal s-a înregistrat IC de gradul III, la care au predominat perioade îndelungate, mai mult de 3 zile, de suport respirator – 8 cazuri din 10. Astfel, a fost demonstrat faptul că o IC de gradul III mai des necesită suport respirator şi, în special, de durată. În lotul de control, majoritatea cazurilor care au necesitat suport respirator cu o durată mai mică de 3 zile, au constituit 19 cazuri din 22 (86,36%). Acestea au fost din grupul pacienților fără semne de suferință fetală.

Un factor extrem de important în cazul examinării fetuşilor cu RCIU este informația despre prezență probabilă a hipoxiei fetale. Odată apărută, ea conduce la dereglarea homeostaziei fătului şi compromite mai multe organe, deoarece dereglează aprovizionarea normală cu oxigen şi cu substanțe nutritive. Ne-am propus să stabilim care grad de IC corelează mai frecvent cu starea de hipoxie fetală, analizând echilibrul acido-bazic după naştere, şi care formă de AM predomină în anumite grade de IC. Astfel, am determinat că în lotul fetuşilor cu RCIU, în cazurile în care hemodinamica nu este compromisă, frecvența apariției hipoxiei fetale este destul de joasă – 8 cazuri din 24 (33,3%), însă odată cu progresarea gradului de IC, frecvența hipoxiei la făt creşte. La o IC de gradul IA, AM s-a înregistrat în 7 cazuri din 15 (46,7%), în gradul IB – 9 cazuri din 21 (42,85%), gradul II – 9 cazuri din 25 (36%), gradul III – 14 cazuri din 16 (87,5%). În lotul de control, AM a fost diagnosticată într-un procent mic la fetuşii care nu prezentau date de IC, constituind 3 cazuri din 106 înregistrate (2,8±1,6%), fără a avea valoare semnificativă statistic.
Analiza formelor hipoxiei fetale denotă că în toate grupurile de IC, cu excepția gradului III, acestea au fost repartizate relativ simetric, pe când la instalarea unei IC de gradul III au predominat formele de AM decompensate, constituind 6 cazuri din 16 înregistrate (37,5%) [53] (Figura 4.8). Aceasta ne permite să conchidem că prezența unei IC grave predispune la apariția formelor decompensate de AM.

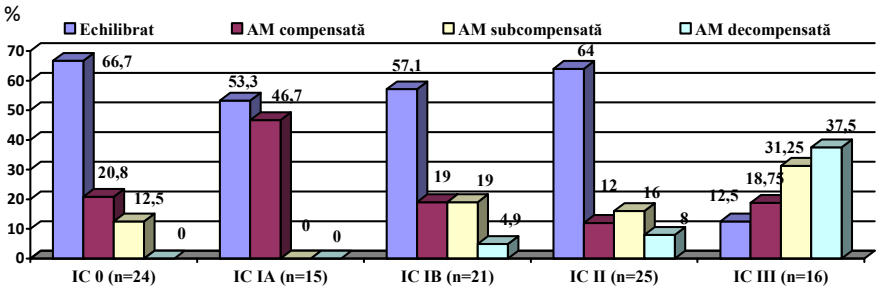


Fig. 4.8. Frecvența (%) dezvoltării diverselor grade de AM în funcție de gradul IC înregistrat prenatal.

Pe parcursul studiului, am stabilit că sensibilitatea în prognozarea hipoxiei fetale cronice a diverselor grade de IC creşte concomitent cu progresarea gradului de IC. Astfel, dacă în cazul lipsei modificărilor hemodinamice Se a constituit 72,7%, apoi în cazul celorlalte grade de IC acest indicator a fost de 100%. VPP a gradelor de IC în prognozarea stării de hipoxie fetală a fost destul de mică în cazurile unei IC de gradul 0 şi IA, constituind 33,3%, în cazul înregistrării IC de gradul IA acest parametru a fost de 27,3%, IB – 23,5%, II – 36,0%. La înregistrarea fluxurilor

dopplerografice critice pe artera ombilicală, a IC de gradul III, VPP a parametrului în prognozarea stării de AM creşte până la 87,5% (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. *Valoarea diverşilor indicatori statistici în prognozarea stării de hipoxie fetală în funcție de gradul de IC*

Indicator	Gradul 0	Gradul IA	Gradul IB	Gradul II	Gradul III
Se (%)	72,7	100,0	100,0	100,0	100,0
VPP (%)	33,3	46,7	38,1	36,0	87,5

În studiul nostru prezența icterului la nou-născuți nu a fost în legătură directă cu gradul de IC. Numărul relativ egal de icter înregistrat în toate gradele de IC este mai degrabă condiționat de prematuritatea fătului decât de influența modificărilor hemodinamice manifestate în RCIU a fătului. În lotul de control, icterul a fost prezent în 56,9±4,59% din cazuri, fiind înregistrat la toate gradele de IC, preponderent în cazurile fără modificări hemodinamice (51,72%).

Hipotensiunea, care deseori însoțeşte cazurile de RCIU a fătului s-a diagnosticat postnatal în 17,0±3,57% din cazuri în lotul de bază şi, respectiv, în 10,34±2,83% din cazuri în cel de control. În lotul de bază, constatăm că frecvența acestei afecțiuni creşte odată cu progresarea gradului de IC. Astfel, din 17 cazuri înregistrate cu hipotensiune, 11 (64,7%) au fost asociate cu gradul III de IC intrauterină. În lotul de control, ea a fost prezentă la majoritatea nou-născuţilor, fără ca sa fie înregistrată o diferenţă semnificativ statistică între cazurile ce nu erau însoţite de IC şi cele la care s-au înregistrat modificări ale curbelor velocimetrice Doppler ($p>0,05$) [10]. Acest lucru poate fi explicat prin faptul că pe lângă RCIU, ca factor etiologic nociv în apariţia hipotensiunii sistemice, se prezintă şi prematuritatea. Astfel, devine explicabilă prezenței dereglării tensiunii sistemice la nou-născuții din ambele loturi.

Hipoglicemia postnatală reprezintă un indicator sigur al stresului intrauterin, care se datorează epuizării rezervei energetice proprii a organismului fetal. În studiul dat, hipoglicemia în cazul nou-născuților cu date de retard fetal a fost prezentă practic de două ori mai frecvent, constituind 37 (37,0±4,83%) de cazuri în lotul de bază, comparativ cu 20 (17,24±3,51%) de cazuri în lotul de control ($p<0,001$). În lotul de bază s-a observat o sporire a frecvenței depistării hipoglicemiei după naştere, odată cu creşterea gradului de IC înregistrat prenatal, constituind în cazul IC de gradul III 68,7% din toți nou-născuții care au suportat acest grad de IC intrauterin (Figura 4.9). În lotul de control, ca şi în cazul diagnosticării hipotensiunii arteriale, majoritatea cazurilor au fost concentrate în grupul pacienților care nu au înregistrat modificări hemodinamice pâna la

naştere, dat fiind faptul că pacienţii cu divers grad de IC în acest lot de studiu reprezintă un număr statistic nesemnificativ.

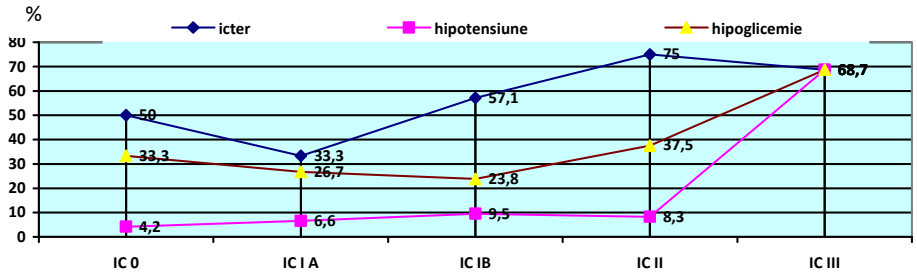


Fig. 4.9. *Frecvenţa (%) apariţiei icterului, hipotensiunii arteriale şi a hipoglicemiei în funcţie de gradul IC la nou-născuţii cu RCIU.*

În studiul nostru nu am stabilit o influenţă vădită a gradului de IC asupra apariţiei morbidităţii, cu excepţia gradului III al IC. În cazul lipsei modificărilor hemodinamice intrauterine, morbiditatea a constituit 4 cazuri din 24 (16,66%), în IC de gradul IA ea a fost de 1 caz din 15 (6,66%), gradul IB – 5 cazuri din 21 (23,8%), gradul II – 6 cazuri din 25 (24%), iar la constatarea gradului III de IC, 12 nou-născuţi din 16 (75%) au dezvoltat morbiditate postnatală. În lotul de control, morbiditatea a fost înregistrată în 16 cazuri din 106 pacienţi fără semne de dereglări ale curbei dopplerografice (15,09±3,48%). Cele mai frecvente entităţi nosologice au fost pneumonia, intoleranţa alimentară, EUN şi sepsisul. Frecvenţa acestor patologii a fost mai înaltă la pacienţii diagnosticaţi prenatal cu IC gradul III (16 cazuri) şi a constituit: pneumonie – 8 cazuri (50%), intoleranţă alimentară - 5 cazuri (31,25%), EUN - 7 (43,75%) şi, respectiv, sepsisul a fost diagnosticat în 5 cazuri (31,25%) (Figura 4.10). Hemoragia gastrointestinală, BMH şi şocul septic au fost sporadic diagnosticate doar în lotul de bază şi nu reprezintă interes statistic. În lotul de control, în grupul din 106 cazuri fără semne de modificări prenatale hemodinamice în care au fost prezente cazuri cu morbiditate, pneumonia s-a înregistrat în 6 cazuri (5,17%), intoleranţa alimentară – în 4 (3,77%) cazuri, EUN a lipsit, iar sepsisul s-a diagnosticat într-un singur caz (0,94%).

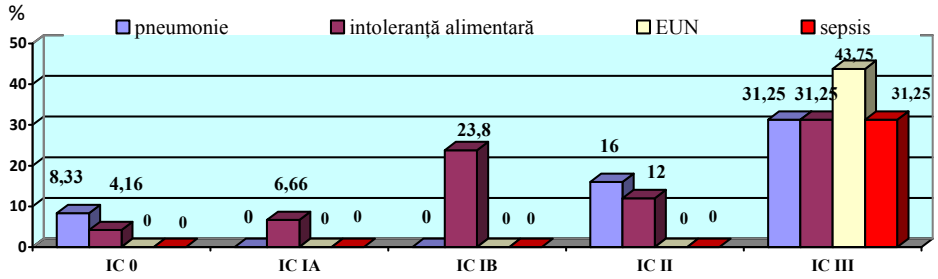
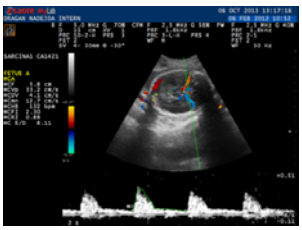


Fig. 4.10. *Morbiditatea nou-născuților cu RCIU corelat cu gradul IC.*

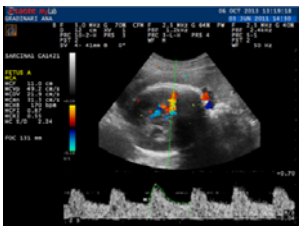
Ținând cont de cele expuse mai sus, putem constata că dopplerografia arterelor uterine şi ombilicale are un rol extrem de important în prognozarea consecințelor perinatale şi a stării postnatale fetale, în aprecierea, într-o anumită măsură, a factorului etiologic nociv ce a provocat RCIU a fătului. Aceste date îi permit medicului să acționeze în modul cel mai adecvat în supravegherea şi rezolvarea sarcinii.

4.2. *Rolul fluxurilor dopplerografice în artera cerebrală medie în evaluarea fetuşilor cu retard de creştere intrauterină*

Este cunoscut faptul că, dacă acțiunea agentului patogen este enormă şi cu durată îndelungată, mecanismele de adaptare fetală se epuizează, iar deficitul de oxigen favorizează includerea mecanismelor adaptive suplimentare [134], care sunt îndreptate spre menținerea homeostaziei. Unul dintre aceste mecanisme la făt este reflexul cerebro-vascular (mecanismul de protecție a creierului), care se caracterizează prin diminuarea tonusului arterelor cerebrale şi sporirea vascularizării creierului. Faza inițială a acestei dereglări poate fi diagnosticată pe baza examinării ACM. Micşorarea valorilor PI şi RI sub percentila a 5-a şi un RCP mai mic de o unitate denotă reducerea rezistenței vasculare cerebrale şi sporirea aprovizionării encefalului cu sânge (Figura 4.11).



a



b

Fig. 4.11. *Curba velocimetrică în ACM (a: normă; b: indicatori velocimetrici sporiți).*

În cazul unei acțiuni îndelungate şi exprimate a carenței de oxigen, în creierul fetal apar dereglări în procesele microcirculatorii care provoacă compresiunea vaselor cerebrale, ceea ce sporeşte rezistența lor şi micşorează volumul sangvin circulant. Rezistența vasculară sporită modifică imaginea curbei velocimetrice pe ACM până la apariția indicatorilor cu valori normale, adică apare fenomenul de pseudonormalizare. Astfel, sporirea rezistenței periferice vasculare cerebrale reprezintă un eşec al mecanismelor de compensare, fiind un factor de risc sporit pentru consecințe perinatale nefavorabile ce prevestesc un deces fetal antenatal în scurt timp [89].

Particularitățile modificărilor diverşilor parametri dopplerografici din artera cerebrală medie la fetuşii cu retard de creştere intrauterină a fătului

Rezultatele analizei curbelor velocimetrice pe ACM au demonstrat că la toți fetuşii din lotul de control indicatorii velocimetrici, atât după valoarea PI, cât şi după cea al RI, au fost în limitele normei pentru vârsta gestațională (5-95%), iar RCP după valoarea PI şi a RI era mai mare de o unitate. În lotul de bază, în grupurile de până la 33 s.a. au fost înregistrate valori subnormale PI şi RI, iar RCP după PI şi RI în respectivele grupuri de pacienți a fost în medie subunitar. La vârsta gestațională după 33 s.a., media parametrilor dopplerografici pe grup s-a situat în limitele normei, demonstrând că cu cât este mai mică VG, cu atât mai des se instalează stările de dereglare hemodinamică la făt, deoarece o prematuritate de grad înalt favorizează cedarea timpurie a mecanismelor compensatoare şi decompensarea hemodinamică are loc într-un interval de timp mai scurt. Totodată, cu scopul de a minimiza gradul de prematuritate, se încearcă menținerea intrauterină a fătului o perioadă cât mai îndelungată, pentru a-i permite maturarea funcțională, cu monitorizarea stărilor funcționale fetale. În studiul nostru cercetarea acestor parametri dopplerografici nu a estimat o diferență semnificativă statistic între loturile comparate la diferite vârste gestaționale (Anexa 6).

Odată înregistrate modificări pe artera ombilicală şi fiind apreciată starea funcțională feto-placentară, se pune problema necesităţii efectuării dopplerografiei ACM. Am încercat să stabilim care este corelarea gradelor de IC cu apariția modificărilor patologice pe ACM. În studiul efectuat, am observat că odată cu creşterea gradului de IC sporeşte frecvența cazurilor cu valori patologice ale curbei velocimetrice dipplerografice pe ACM. Astfel, dacă în cazul lipsei IC şi în IC gradul IA privind prezența valorilor PI patologice au fost înregistrate cazuri sporadice, atunci la prezența gradului IB de IC modificări ale PI au fost deja în 6 (5,4±2,15%) cazuri, iar în gradul II – în 14 (12,6±3,15%) cazuri, respectiv frecvența cea mai înaltă a modificării PI s-a depistat în gradul III al IC – 19 (17,1±3,57%) cazuri. Exact acelaşi fenomen îl observăm la cercetarea

valorilor RI. Majoritatea cazurilor cu valori patologice ale acestui indicator au fost înregistrate în IC de gradul II – 14 (12,6±3,15%) cazuri şi gradul III – 19 (17,1±3,57%) cazuri. Fenomenul de pseudonormalizare a indicatorilor velocimetrici dopplerografici pe spectrul ACM, care presupune o normalizare secundară a RI şi PI, s-a înregistrat doar în cazurile asociate cu fluxuri critice în artera ombilicală, reprezentând de fapt o etapă terminală a decompensării stării funcționale fetale – 6 (5,4±2,15%) cazuri.

Apreciind RCP, am stabilit aceeaşi legitate, descrisă mai sus, conform căreia majoritatea cazurilor cu un RCP subunitar, atât pentru PI, cât şi pentru RI, s-au înregistrat în asociere cu IC gradele II şi III, constituind la un RCP<1 (PI) în gradul II al IC 20 (18,0±3,65%) de cazuri, iar în gradul III – 25 (22,5±3,96%) de pacienți. La un RCP<1 (RI) în gradul II de IC au fost atestate 20 (18,0±3,65%) de cazuri, iar în gradul III – respectiv 25 (22,5±3,96%) de fetuşi. Astfel, putem conchide că prezența modificărilor velocimetrice în artera ombilicală impune necesitatea efectuării dopplerografiei ACM, cu scopul de a determina prezența sau lipsa hipoxiei fetale, pe când fluxurile normale din artera ombilicală ne sugerează o stare hemodinamică normală fetală şi nu necesită studiul dopplerografic al vaselor cerebrale fetale (Anexa 7).

Deoarece datele literaturii furnizează multiplă informaţie, precum modificările indicatorilor velocimetrici pe ACM sunt un semn veridic pentru hipoxia fetală, moment studiat şi de noi [53], se impune necesitatea calculării indicatorilor statistici ai parametrilor hemodinamici înregistrați pe ACM pentru prognozarea stării de AM. Analiza a fost efectuată în baza rezultatelor obținute la nou-născuți vii (n=101), de la care s-a colectat sânge pentru aprecierea echilibrului acido-bazic. Cazurile cu pseudonormalizare a curbei velocimetrice au fost incluse în grupul nou-născuților care au avut valori patologice ale PI şi RI pe ACM până la naştere.

Am stabilit că Se parametrilor studiați este foarte înaltă în prognozarea stării de acidoză metabolică la nou-născut, constituind 100% în cazurile înregistrării valorilor patologice ale PI şi RI pe ACM [10]. La stabilirea RCP după valoarea PI subunitar sensibilitatea criteriului a constituit 97,9%, iar la un RCP subunitar după valoarea RI, acest parametru statistic a fost de 98,1%.

Înregistrarea unei valori modificate patologic a PI pe ACM are o specificitate de 65,5% în depistarea cazurilor de hipoxie fetală, iar a RI patologic – de 66,6%. Specificitatea RCP la valoarea PI <1 şi RCP la valoarea RI<1 pentru prognozarea stării compromise hipoxice fetale, la fel, a fost foarte înaltă şi în studiul nostru a constituit 68,0% şi, respectiv, 69,7%. VPP nu a variat cu mult între parametrii dopplerografici studiaţi. Astfel, VPP pentru AM al PI pe ACM patologic

constituie 39,6%, al RI pe ACM patologic este de 66,6%, la un RCP (PI)<1 s-a constatat a fi de 68%, iar la un RCP (RI) <1 de 69,7%.

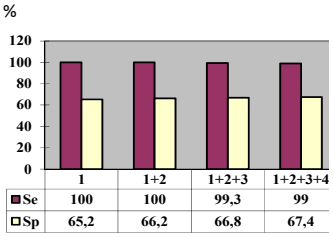
La studierea RP(+) am constatat că, la înregistrarea unei valori patologice a PI pe ACM, probabilitatea apariției hipoxiei este de 2,9 ori mai mare decât în cazurile cu valoare normală a acestui indicator. La apariția modificărilor patologice ale RI, probabilitatea prezenței hipoxiei crește de 3,0 ori, comparativ cu fetușii fără modificări velocimetrice la nivelul ACM. Înregistrarea unui RCP subunitar, raportat la PI, sporește probabilitatea dereglărilor metabolice de 3,1 ori, iar determinarea unui raport subunitar, raportat la RI, mărește riscul dereglării echilibrului acido-bazic, cu dezvoltarea hipoxiei, de 3,2 ori, raportat la cazurile fără modificări circulatorii (Tabelul 4.3). Astfel, am stabilit că atât Se, cât și Sp și RP(+) al indicatorilor patologici înregistrați în ACM sunt destul de înalte și informative pentru prognozarea stării de hipoxie fetală și pot fi utilizate în practica ecografică pentru aprecierea stării funcționale fetale și a gradului de compromitere a acesteia.

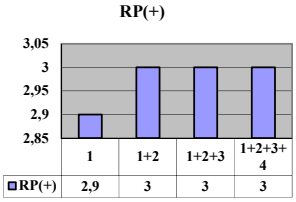
Tabelul 4.3. Valoarea diverșilor indicatori statistici ai parametrilor dopplerografici pe ACM în prognozarea hipoxiei fetale

Indicatori dopplerografici	Se (%)	Sp(%)	VPP (%)	VPN (%)	RP(+)
PI pe ACM patologic	100,0	65,5	39,6	100,0	2,9
RI pe ACM patologic	100,0	66,6	42,6	100,0	3,0
RCP (PI)<1	97,9	68,0	46,5	99,1	3,1
RCP (RI)<1	98,1	69,7	50,5	99,1	3,2

Deseori, pentru a stabili dacă sunt sau nu sunt compromise mecanismele de compensare fetală și dacă este inițiat procesul de adaptare a sistemului circulator fetal la starea patologică intrauterină, cu dezvoltarea ulterioară a stării de hipoxie fetală, se pune întrebarea necesității aprecierii valorilor dopplerografice ale tuturor indicatorilor velocimetrici înregistrați sau este suficient de a folosi doar unul din ele. Am încercat să determinăm cu cât crește precizia prognozării stării de hipoxie fetală în cazurile utilizării numai a unui parametru și care sunt rezultatele atunci când se folosesc mai mulți indicatori pentru aprecierea stării intrauterine a fătului. Am stabilit că atât Se, cât și Sp a fost aproape identică în toate grupurile studiate. S-a înregistrat o ușoară creștere a Sp în cazurile în care modificări patologice au fost înregistrate la nivelul tuturor parametrilor studiați – 67,4%, raportate la 65,5% în cazurile în care prognoza hipoxiei a fost efectuată doar conform înregistrărilor patologice ale PI pe ACM. Aceleași

constatări se pot face şi referitor la RP(+), care în cazurile înregistrării modificărilor patologice la nivelul PI pe ACM sporeşte riscul de dezvoltare a hipoxiei fetale de 2,9 ori, raportat la cazurile fără valori dopplerografice modificate patologic, iar la luarea în calcul a doi şi mai mulți parametri dopplerografici patologici, înregistrați în ACM, probabilitatea apariției hipoxiei sporeşte de 3 ori, raportată la cazurile cu valori normale ale curbei velocimetrice (Figura 4.12). Astfel, putem conchide că este sufucient de a utiliza doar un singur parametru patologic înregistrat pe ACM pentru prognozarea hipoxiei fetale, iar folosirea în practică a mai multor indicatori doar puțin sporeşte gradul de precizie în aprecierea stării fetale compromise.





1 – PI patologic pe ACM; 2 – RI patologic pe ACM; 3 – RCP (PI)<1; 4 - RCP (RI)<1.

Fig. 4.12. *Se, Sp, RP(+) al diverşilor parametri dopplerografici pe ACM în prognozarea stării de hipoxie fetale.*

Corelația volumului lichidului amniotic şi masei estimative cu parametrii dopplerografici înregistrați pe artera cerebrală medie

Apariția schimbărilor în ACM presupune modificări în homeostazia fetală, cu redirecționarea fluxului sangvin spre organele de importanță vitală, cu micşorarea perfuziei organice şi celei musculare, iar odată cu hipoperfuzarea renală se reduce volumul urinei eliminate de făt şi, respective se reduce volumul LA. În studiul nostru am încercat să determinăm care este corelația dintre modificările patologice ale indicatorilor velocimetrici pe ACM şi cantitatea lichidului amniotic. Cazurile de pseudonormalizare a indicatorilor velocimetrici pe ACM au fost incluse în grupul indicatorilor patologici. S-a constatat că la un PI patologic, în 35 de cazuri (31,5±4,41%) a fost atestat un indice amniotic redus (p<0,001). Acelaşi fenomen se înregistrează şi la studiul RI. Din cazurile cu RI patologic analizate, în 36 (32,4±4,44%) volumul lichidului amniotic a fost redus (p<0,01). La înregistrarea unui RCP subunitar conform PI, frecvența prezenței oligoamniosului a fost de 41 de cazuri (36,9±4,58%) (p<0,001), iar la RCP după RI, au fost determinate 44 de cazuri (39,6±4,64%) (p<0,001). Însă dacă analizăm cazurile cu volum normal al lichidului amniotic, observăm că majoritatea din ele au fost prezente la înregistrarea valorilor

normale ale spectrului dopplerografic pe ACM. Astfel, în cazul unei valori normale a PI, s-a calculat un indice amniotic în limitele normei în 36 de cazuri (32,4±4,44%) (p>0,05); la înregistrarea unei valori RI fiziologice, un volum normal de lichid amniotic a fost prezent în 33 de cazuri (29,7±4,34%) (p>0,05), iar în cazurile depistării unui RCP (RI) ≥1, patologia lichidului amniotic a lipsit în 34 de cazuri (30,6±4,37%) (p<0,01) (Tabelul 4.4). Prezența hidramniosului a fost relevată doar într-un caz, fără a avea importanță semnificativă statistic. Astfel, putem conchide că în studiul efectuat s-a confirmat acțiunea modificărilor ce apar la nivelul mecanismului de protecție cerebrală asupra hemodinamicii sistemice fetale.

Tabelul 4.4. *Corelarția dintre parametrii velocimetrici dopplerografici în artera cerebrală medie şi indicii lichidului amniotic*

N=111	Volumul LA		
	normă	oligoamnios	hidramnios
PI normal n=61	36 (32,4±4,44%)	24 (21,6±3,91%) *	1 (0,9±0,89%)
PI patologic n=50	15 (13,5±3,24%)	35 (31,5±4,41%)****	0
RI normal n=58	33 (29,7±4,34%)	24 (21,6±3,91%)*	1 (0,9±0,89%)
RI patologic n=53	17 (15,3±3,42%)	36 (32,4±4,44%)***	0
RCP (PI) ≥1 n=55	35 (31,5±4,41%)	19 (17,1±3,57%)**	1 (0,9±0,89%)
RCP (PI) <1 n=56	15 (13,5±3,24%)	41 (36,9±4,58%)****	0
RCP (RI) ≥1 n=51	34 (30,6±4,37%)	16 (14,4±3,33%)***	1 (0,9±0,89%)
RCP (RI) <1 n=60	16 (14,4±3,33%)	44 (39,6±4,64%)****	0

Notă: *normă/oligoamnios * p>0,05; ** p<0,05; *** p<0,01; **** p<0,001.

Ne-am pus întrebarea: la care percentilă a MEF ne aşteptăm să înregistrăm mai frecvent valori patologice ale indicatorilor velocimetrici din ACM? Analiza am efectuat-o în baza RI şi RCP (RI), aceştia fiind indicatorii a căror valoare variază cel mai puțin de la un complex dopplerografic la altul în procesul înregistrării curbei velocimetrice, şi din câte s-a relevat, posedă o Se şi o Sp destul de înalte în prognozarea stării fetale compromise. Cazurile cu pseudonormalizare a indicatorilor velocimetrici pe ACM au fost incluse în grupul patologic. S-a observat că majoritatea cazurilor înregistrate atât în grupul cu valori fiziologice, cât şi în cel cu valori patologice ale indicatorilor velocimetrici pe ACM au fost la fetuşii cu valoarea MEF sub

percentila a 3-a pentru vârsta gestațională. În acelaşi timp, majoritatea cazurilor asociate cu masă corporală fetală extrem de mică au fost asociate cu modificări patologice pe ACM, constituind 44 de cazuri (39,6±4,64%), pe când în aceeaşi grupă de masă mică valori normale ale indicatorilor velocimetrici pe ACM s-au înregistrat în 33 de cazuri (29,7±4,34%). Aceeaşi legitate s-a observat şi în cazurile aprecierii RCP (RI).

De asemenea, majoritatea cazurilor examinate au avut masă extrem de mică şi o bună parte din ele au avut un RCP modificat patologic, reprezentând 56 (50,5±4,75%) de cazuri, comparativ cu 26 (23,4±4,02%) de cazuri la care RCP a fost supraunitar. Analizând grupul fetuşilor cu masă estimativă apropiată de cea normală, observăm că majoritatea cazurilor înregistrate au fost fără modificări ale curbei velocimetrice pe ACM. Astfel, au fost prezente 11 cazuri (9,9±2,83%) cu MEF 5-10%, la care RI era în limitele normei, şi doar 3 cazuri (2,7±1,54%) cu RI patologic pe ACM. Schimbări similare s-au produs în grupul pacienților cu MEF situată între percentilele a 5-a şi a 10-a (Figura 4.13). În cazul lotului de control, la care MEF ≥10%, au fost înregistrate doar două cazuri din 116 cu RCP (RI) subunitar şi nu s-a înregistrat niciun caz cu RI modificat.

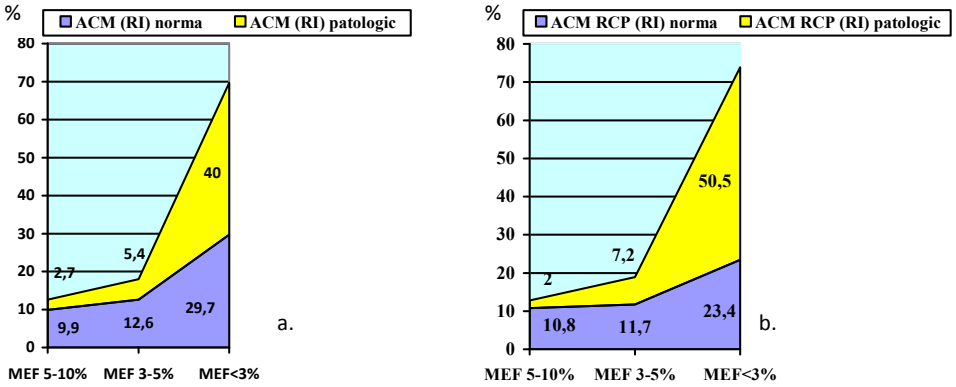


Fig. 4.13. *Corelația dintre MEF şi indicatorii velocimetrici pe artera cerebrală medie: a. după RI în ACM; b. după RCP (RI) în ACM.*

Impactul modificărilor curbei velocimetrice pe artera cerebrală medie asupra rezultatelor perinatale la nou-născuți

Din 111 fetuşi examinaţi prenatal, 102 s-au născut vii şi a fost posibilă stabilirea scorului Apgar. Valorile procentuale de mai jos sunt corelate la numărul total de nou-născuţi vii. Analizând rezultatele perinatale ale nou-născuților cu RCIU a fătului, am stabilit că scorul Apgar atât la primul, cât şi la al cincilea minut al vieții extrauterine a avut un punctaj mai mare în grupul copiilor fără modificări ale indicatorilor velocimetrici la nivelul ACM, pe când

majoritatea nou-născuților cu un Apgar cuprins între 5 şi 6 puncte au manifestat schimbări patologice ale RI şi ale RCP (RI) la nivelul ACM (Figura 4.14).

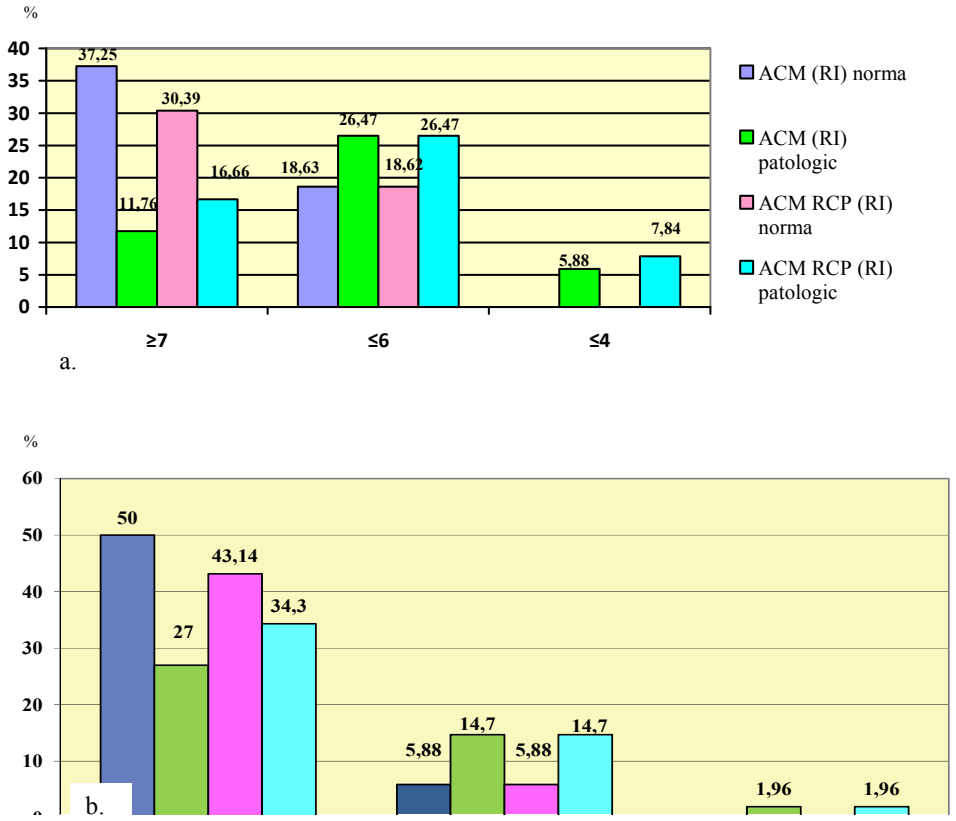


Fig. 4.14. Frecvența înregistrării diverselor punctaje ale scorului Apgar la primul (a) şi la al cincilea (b) minut de viață a nou-născutului în funcție de valorile normale şi de cele patologice ale indicatorilor velocimetrici pe ACM.

Decesul antenatal a avut loc în majoritatea cazurilor la fetuşii care au dezvoltat modificări hemodinamice pe ACM. În calitate de parametri de referință au fost luați RI şi RCP (RI), ca fiind cele mai constante valori. Astfel, în cazul înregistrării unui RI patologic şi unui RCP (RI) subunitar, s-au înregistrat 8 decese (72,07±24,55‰), dintre care 5 (45,05±19,69‰) au fost asociate cu fenomenul de pseudonormalizare, pe când în grupul cu valori fiziologice ale RI şi ale RCP (RI) a fost constatat doar un deces antenatal (9,01±8,97‰). Deces neonatal precoce a fost înregistrat la fel în grupul nou-născuților cu modificări ale curbei velocimetrice pe ACM, fiind înregistrat în 2 cazuri (19,6±13,73‰). Este necesar de a menționa că în 5 din 6 cazuri înregistrate

cu pseudonormalizare a indicatorilor velocimetrici pe ACM a survenit decesul perinatal, ceea ce denotă un risc extrem de mare de mortalitate perinatală în cazurile înregistrăriii cazurilor cu pseudonormalizare a PI şi RI pe ACM.

Am observat că prezența sau lipsa modificărilor pe ACM nu influențează necesitatea internării în secția RTI, unde nou-născuții fără sau cu modificări ale valorilor dopplerografice ale RI pe ACM au fost internați într-un număr relativ egal – 50 (49,5±4,97%) şi 44 (43,56±4,6%), respectiv (p>0,05). Acelaşi specific a fost prezent şi în cazurile fără sau cu modificări ale RCP asociate – 43 (42,57±4,59%) de nou-născuți cu un RCP supraunitar şi 51 (50,49±4,97%) cu RCP subunitar au necesitat internare în secția RTI.

Prezența SDR a fost mai des semnalată în grupul nou-născuților care aveau intrauterin modificări ale indicatorilor velocimetrici şi ale RCP pe ACM, 26 de cazuri (25,74±4,35%) (calculul procentual este raportat la 101 copii vii), comparativ cu 13 cazuri (12,87%) ce au avut RI pe ACM în limitele normei (p<0,05). Acelaşi raport a fost semnalat şi la studiul RCP, unde în cazul valorii supraunitare au fost atestate 13 cazuri (12,87±3,32%), comparativ cu 27 de cazuri (26,73±4,40%) înregistrate cu RCP subunitar (p<0,05). Formele de gravitate uşoară sau medie ale SDR au fost întâlnite în măsură relativ egală la nou-născuții care prenatal au fost diagnosticați cu modificări dopplerografice pe ACM şi la cei care nu le-au avut, pe când formele grave în cazul aprecierii RI au fost prezente doar la nou-născuții care au avut prenatal indicatori velocimetrici ai RI reduşi – 11cazuri (10,89±3,09%), iar în grupul în care a fost apreciat RCP, din 11 cazuri de forme grave înregistrate, în 2 (1,98±1,39%) am depistat un RCP (RI) fiziologic, iar în 9 cazuri (8,91±2,83%) raportul a fost patologic. Dacă analizăm durata suportului respirator de care au avut nevoie nou-născuţii cu RCIU (n=100), s-a constatat că acei care prenatal au fost diagnosticați cu modificări dopplerografice la nivelul ACM au necesitat un suport respirator mai îndelungar decât nou-născuții cu valori fiziologice ale indicatorilor velocimetrici pe ACM, constituind în grupul cu valori fiziologice 2 cazuri (2%) versus 11 cazuri (11%) cu valori patologice prenatale ale RI pe ACM. În cazul RCP (RI) pe ACM, acest raport a fost de 2 cazuri fiziologice (2%) la 9 cu valori subunitare ale RCP (9%).

După cum am menționat deja, modificările dopplerografice pe ACM denotă, într-o bună parte de cazuri, apariția hipoxiei fetale, fapt ce a fost confirmat şi în studiul nostru. În ceea ce priveşte formele AM, am constatat ca în cazul unui RI fiziologic (n=58) forma echilibrată a fost prezentă în 40 de cazuri (68,96%), cea compensată – în 13 cazuri (22,4%), subcompensată – în 4 cazuri (6,94%) şi, respectiv, cea decompensată într-un caz (1,7%). La înregistrarea unui RI patologic (n=43) forma echilibrată a fost prezentă mai rar ca în cazul unui RI normal – 14 cazuri (32,6%),

cea compensată a fost practic identică cu grupul descris mai sus – 9 cazuri (20,9%), în schimb forma subcompensată şi cea decompensată au fost diagnosticate mai frecvent în grupul copiilor la care prenatal RI avea valori patologice comparativ cu cei cu valori fiziologice – 12 cazuri de formă subcompensată (27,9%) şi, respectiv, 8 cazuri ale formei decompensate de AM (18,6%). Aceeaşi legitate a fost determinată şi pentru valorile RCP (RI). Astfel conchidem că prezenţa modificărilor patologice pe ACM favorizează instalarea formelor grave de AM la nou-născuţi.

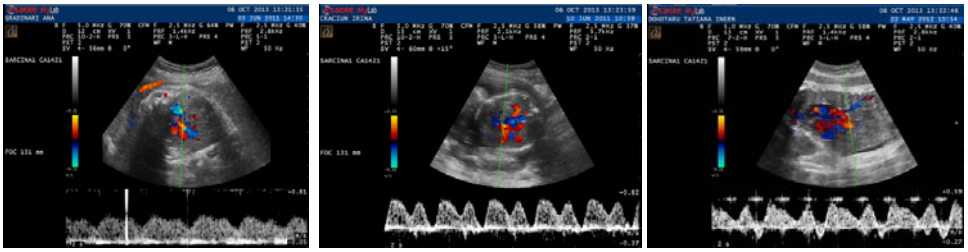
Hipotensiunea, care este deseori asociată cazurilor cu retard de creştere fetală, fiind cauzată în special de hipoperfuzia organelor fetale în urma activării mecanismelor compensatoare proprii fetale, ca răspuns la hipoxia cronică intrauterină, a fost în majoritatea cazurilor confirmată la nou-născuţii care în utero au manifestat deregrlări ale curbei velocimetrice pe ACM. În cazul unei valori patologice prenatale a RI pe ACM, hipotensiunea a fost prezentă în 14 cazuri din 16 înregistrate (87,5%), iar la prezenţa unui RCP (RI) subunitar, ea s-a diagnosticat în 16 cazuri din 17 înregistrate (94,1%). Aşadar, preconizăm să diagnosticăm mai frecvent valori joase ale presiunii sistemice la nou-născuţii care prenatal au avut valori patologice ale RI şi RCP pe ACM. Din numărul total de nou-născuţi vii, care prenatal au manifestat modificări patologice la nivelul ACM, au dezvoltat hipotensiune 31,8±4,63% dintre aceştia în cazul unui RI patologic, iar la un RCP subunitar, prezenţa hipotensiunii a fost semnalată în 43,14±4,93% din cazuri, dând dovadă de valori destul de ridicate.

Glucoza reprezintă substratul energetic fetal cel mai important. Un factor etiologic al hipoglicemiei la făt este reducerea rezervei de glicogen hepatic şi a substratului energetic alternativ, o gliconeogeneză imperfectă, hiperinsulinemie, sporirea sensibilităţii la insulină ş.a. [93]. Nivelul scăzut de glucoză la fătul care suferă de RCIU poate persista timp îndelungat şi se datorează dereglărilor proceselor metabolice ce s-au produs intrauterin. În studiul nostru nu a fost semnalată o corelaţie între prezenţa hipoglicemiei şi valorile dopplerografice ale ACM, pe când morbiditatea a fost practic de două ori mai mare în cazurile asociate cu modificarea prenatală a RI şi RCP (RI) pe ACM. Astfel, în cazul în care au fost înregistrate valori patologice ale RI, din 44 de nou-născuţi vii cu astfel de parametri, şi din 51 de copii vii la care RCP (RI) a fost patologic, prezenţa diverselor forme de patologie somatică a fost înregistrată în 21 de cazuri din cele 29 prezente (72,4%), constituind 47,73±4,95% din numărul total de nou-născuţi vii, la care prenatal au fost prezente modificări ale RI şi, respectiv, 41,18±4,87% din cei care au avut un RCP (RI) subunitar, constituind practic o jumătate din toate cazurile înregistrate cu modificări parologice pe ACM.

4.3. ***Importanța de prognostic a fluxurilor velocimetrice în ductul venos în retardul de creştere intrauterină a fătului***

Cu scopul de a aprecia gradul de avansare a dereglării stării funcționale fetale, am efectuat analizarea rezultatelor studiului spectrului hemodinamic în ductul venos. Este cunoscut faptul că în cazul dezvoltării hipoxiei la făt are loc repartizarea preferențială a fluxului arterial prin ductul venos şi ca urmare volumul circulant prin vasele hepatice se micşorează. Acest mecanism este orientat spre sporirea afluxului arterial sangvin spre atriul stâng şi în aşa mod se ameliorează circulația sangvină în creier şi miocard.

Drept criterii pentru caracteristica fluxurilor în DV au fost considerate: 1. prezența fluxului diastolic păstrat pe acest vas; 2. flux diatolic nul în DV; 3. flux revers în ductul venos (Figura 4.15).



a b c

Fig. 4.15. *Curba velocimetrică pe ductul venos (a: normă; b; flux diastolic nul; c: flux diastolic inversat).*

A fost posibil de a studia indicatorii velocimetrici pe ductul venos în 109 cazuri din 111 prezente, astfel dovedindu-se a fi un vas fetal destul de accesibil pentru examinare.

Studiind corelarea diverselor grade şi tipuri de modificări patologice circulatorii pe diverse sisteme vasculare fetale cu fluxurile înregistrate pe DV, am stabilit că apariția modificărilor respective în acest vas, adică fluxurile critice, cum ar fi fluxul diastolic nul şi fluxul revers, au fost prezente doar în cazurile unei IC de gradul III a sistemului vascular utero-placento-fetal, în care în 3 cazuri (12%) din 25 de fetuşi diagnosticaţi cu IC de gradul III a fost present un singur flux diastolic nul, iar în 10 cazuri – flux revers (40%). Astfel, am determinat o frecvență destul de înaltă a prezenței fluxurulor critice pe ductul venos în cazul apariției modificărilor patologice asociate cu gradul III al IC.

Datele înregistrate în studiul nostru dovedesc, de asemenea, concepția conform căreia, în cazul apariției hipoxiei fetale, la făt se produce redistribuirea fluxului sangvin prin ductul venos cu modificarea undei velocimetrice. Astfel, în cazul indicatorilor velocimetrici pe ACM şi al unui RCP supraunitar, nu a fost înregistrat niciun caz cu modificarea curbei velocimetrice pe ductul venos, pe când la survenirea modificărilor patologice ale RI pe ACM, care este un indicator foarte sensibil pentru prognozarea stării de hipoxie fetală, pe lângă faptul că au fost înregistrate valori fiziologice ale fluxului dopplerografic în DV, în 13 cazuri din 53 examinate (24,53±5,91%) au fost prezente modificări critice în fluxul sangvin pe DV. Acelaşi raport a fost înregistrat şi în cazurile unui RCP (RI) subunitar.

Totodată, este necesar de a menţiona că frecvența apariției fluxurilor critice pe ductul venos în studiul efectuat a fost destul de joasă, dat fiind faptul că majoritatea cazurilor au fost rezolvate până la survenirea acestor schimbări, cu scopul de a nu supune fătul unui risc sporit de mortalitate perinatală. În cazul unei IC de gradul III, flux nul a fost înregistrat în 2,8±1,58% din cazuri, iar flux revers în ductul venos s-a constatat la 9,2 ±2,77% din numărul total de pacienți la care a fost posibil studiul ductului venos (n=109). La apariția modificărilor velocimetrice pe ACM în cazul unui RI redus, frecvența înregistrării fluxului nul în DV, raportat la numărul total de cazuri studiate, a fost de 1,8±1,27% şi, respectiv, de 4,6±2,01% în cazul unui flux revers. În grupul fetuşilor cu un RCP subunitar, modificarea fluxului cu apariția valorilor nule diastolice pe ductul venos a fost prezentă în 2,8±1,58% din totalul de cazuri cu RCIU a fătului, iar frecvenţa fluxului revers a constituit 9,2 ±2,77% din cazuri. Menționăm, că deşi cazurile cu pseudonormalizare a indicatorilor velocimetrici pe ACM, care este un stadiu terminal al stării de compromitere fetală, au reprezentat un număr redus, toate acestea au fost asociate cu modificări critice în unda velocimetrică pe ductul venos, fiind înregistrat un caz cu flux diastolic nul, care a constituit 0,9±0,9% din numărul total de cazuri studiate, şi, respectiv, 5 cazuri de flux revers, care au reprezentat 4,6±2,01% din numărul total de fetuşi afectați de RCIU. În lotul de control nu s-au depistat date de modificări critice ale undei velocimetrice, în toate cazurile fiind înregistrate valori pozitive în spectrul dopplerografic (Tabelul 4.5). Astfel, putem conchide că incidența modificărilor patologice cu valori critice pe DV este destul de joasă şi în totalitate asociată doar cu date dopplerografice ce reprezintă forme grave de compromitere a stării fetale.

Tabelul 4.5. Rata apariţiei diverselor modificări în fluxul velocimetric pe ductul venos, corelate cu modificările parametrilor dopplerografici pe vasele sistemului utero-placento-fetal

IC şi indicatorii hemodinamici	Ductul venos (n=109)		
	Flux diastolic păstrat (n=96)	Flux nul (n=3)	Flux revers (n=10)
0	24 (22,0±3,97%)	0	0
IA	16 (14,7±3,39%)	0	0
IB	20 (18,3±3,7%)	0	0
II	25 (22,9±4,02%)	0	0
III	12 (11,0±2,99%)	3 (2,8±1,58%)**	10 (9,2±2,77%)*
RI pe ACM normal	56 (51,4±4,79%)	0	0
RI pe ACM patologic	40 (36,7±4,17%)	2 (1,8±1,27%)****	5 (4,6±2,01%)****
Pseudonormalizare RI pe ACM	0	1 (0,9±0,9%)	5 (4,6±2,01%)
RCP (RI) pe ACM supraunitar	50 (45,9±4,77%)	0	0
RCP (RI) pe ACM subunitar	47 (43,1±4,74%)	3 (2,8±1,58%)****	10(9,2±2,77%)****
control	116 (100%)	0	0

*p>0,05 **p<0,05 ****p<0,001

Analizând corelaţia dintre MEF şi spectrul dopplerografic pe DV, am constatat că pe acest vas modificări patologice survin doar în cazurile în care valoarea MEF este sub percentila a 5-a pentru vârsta gestaţională, flux revers fiind înregistrat înt-un caz (0,9±0,89%) la o valoare a MEF situată între percentile a 3-a şi a 5-a, iar în 9 cazuri (8,1±2,59%) – la valoarea MEF sub percentila a 3-a. Flux nul pe ductul venos s-a diagnosticat, la fel, la fetuşii care aveau valori a MEF sub percentile a 3-a – 3 cazuri (2,7±1,54%).

Studiul rezultatelor perinatale a demonstrat că nu există o diferenţă semnificativă statistic între valoarea indicatorilor velocimetrici pe DV, în cazurile asociate cu RCIU a fătului, şi cu scorul Apgar obţinut la primul şi la al cincilea minut de viaţă (p>0,05%) nici în interiorul grupurilor comparate cu diverse fluxuri în DV în cazurile cu RCIU a fătului, nici între lotul de bază şi cel de control.

Studiul mortalităţii perinatale a demonstrat o incidenţă mult mai înaltă a decesului antenatal în grupul cu fluxuri critice în DV. Astfel, în cazul unui flux diastolic păstrat în DV, au fost înregistrate 2 cazuri de deces antenatal din 96 examinate, pe când într-un flux nul în ductul venos, decesul a survenit în 2 cazuri din 3 înregistrate, iar în grupul fetuşilor cu flux revers pe DV mortalitatea antenatală a constituit 5 cazuri din 10 studiate. Nu a fost determinat un impact semnificativ al indicatorilor velocimetrici înregistraţi în DV asupra decesului neonatal precoce. Astfel, în cazul unui flux fiziologic în DV s-a înregistrat un caz de deces, iar la prezenţa intranatală a fluxului revers în DV, postnatal la fel s-a înregistrat un caz de deces precoce (Tabelul 4.6), ceea ce ne permite să conchidem că apariţia modificărilor critice în DV este un

semnal clar pentru rezolvarea urgentă a sarcinii, existând un risc sporit de deces antenatal, şi în mică măsură influenţează rata de deces neonatal precoce.

Tabelul 4.6. *Înregistrarea decesului perinatal (n) în cazul diverşilor parametri dopplerografici în ductul venos*

Rezultat perinatal	Flux diastolic păstrat (n=96)	Flux nul (n=3)	Flux revers (n=10)	Flux diastolic păstrat control (n=116)
Deces antenatal	2	2	5	0
Deces neonatal precoce	1	0	1	0

Conform literaturii de specialitate, înregistrarea fluxurilor patologice în DV este un indicator sigur de hipoxie fetală progresivă [115]. În studiul nostru, AM a fost prezentă cu o frecvenţă înaltă atât în cazurile cu fluxuri fiziologice în ductul venos, înregistrându-se la 42 din 94 de nou-născuţi vii, la care prenatal a fost posibilă înregistrarea spectrului velocimetric în ductul venos (44,68±5,13%), cât şi la toţi nou-născuţii cu RCIU, la care erau prezente prenatal fluxuri critice, unde în 5 cazuri din 5 înregistrate, ce erau asociate cu modificări patologice în ductul venos, postnatal a fost prezentă AM – 2 cazuri de formă subcompensată şi 3 cazuri de formă decompensată, pe când în grupul cu indicatori velocimetrici normali în DV valorile numerice au fost simetric repartizate între gradele de acidoză metabolică.

Hipotensiunea sistemică a fost prezentă în 13 cazuri din 94, ce nu erau asociate cu modificări patologice în DV (13,83±3,56%), iar la înregistrarea fluxurilor patologice a fost prezentă în toate cazurile. În toate cele 5 cazuri cu valori ale indicatorilor în DV modificate patologic s-a atestat o hipotensiune sistemică după naştere, ceea ce denotă o suferinţă organică şi periferică pronunţată în cazurile de compromitere critică fetală. Morbiditatea postnatală a fost prezentă în toate cazurile asociate cu schimbări critice în DV, pe când la nou-născuţii care au manifestat intrauterin fluxuri dopplerografice normale în DV, morbiditatea a constituit 23 cazuri din 94, cu prezenţa undei diastolice în ductul venos (24,48±4,43%), fapt ce denotă că, în cazurile care clinic ne permit, nu este de dorit de a avansa cu examenul dopplerografic în DV până la înregistrarea fluxurilor critice, micşorând astfel riscul unei morbidităţi înalte.

În scopul optimizării tacticii ecografice, în special a aspectului dopplerografic în monitorizarea fetuşilor cu RCIU şi pentru a preveni cazurile de prematuritate iatrogenă, preponderent pentru fetuşii cu vârsta gestaţională până la 32 s.a., în vederea preîntâmpinării complicaţiilor legate de prematuritatea de grad avansat şi luând în calcul tot ce a fost descris mai sus, noi am propus un algoritm pe care îl recomandăm pentru aplicare în practică. Acest algritm

prevede succesivitatea operaţiunilor ecografice şi aspectele studiului dopplerografic în cadrul monitorizării fetuşilor cu RCIU. Structura algoritmului este bazată pe studiul efectuat, în care s-a analizat succesivitatea modificărilor eco-doppler la fetuşii cu RCIU. Datele au fost corelate cu rezultatele perinatale în urma cărui fapt a fost posibilă stabilirea impactului modificărilor ecografice şi dopplerografice de diferit grad asupra evoluţiei postnatale a complicaţiilor ce apar în RCIU a fătului. S-a dovedit inutilitatea efectuării studiului concomitent dopplerografic al tuturor vaselor circuitului materno-fetal în RCIU, dat fiind faptul că majoritatea cazurilor cu valori normale ale indicatorilor hemodinamici pe artera ombilicală şi pe arterele uterine nu erau asociate cu dereglarea curbei velocimetrice pe ACM şi ductul venos. Schimbări patologice pe vasele cerebrale, ce ar putea sugera prezenţa hipoxiei fetale, s-au diagnosticat preponderent în cazurile cu modificarea indicatorilor hemodinamici în special pe artera ombilicală şi, respectiv, dereglarea curbei velocimetrice în ductul venos s-a înregistrat doar la prezenţa fluxurilor critice înregistrate pe artera ombilicală şi pe ACM.

Monitorizarea fetuşilor începe concomitent cu stabilirea valorilor CA şi a MEF sub percentila a 10-a. Studiul dopplerografic debutează cu aprecierea parametrilor curbei velocimetrice pe arterele uterine pentru a determina implicarea factorului vascular în etiologia RCIU a fătului şi pe arterele ombilicale. Algoritmul elaborat este divizat în două părţi. Prima parte este propusă pentru conduita sarcinilor cu VG de până la 32 s.a. (Figura 4.16) şi presupune monitorizarea eco-doppler operativă a fetuşilor, urmând succesivitatea operaţiunilor în cascadă până la apariţia fluxurilor dopplerografice critice pe ductul venos. Această conduită ecografică, aparent destul de ofensivă, are scopul de a preveni prematuritatea severă şi de a permite maturizare organelor de importanţă vitală a fătului, astfel prevenind o dizabilitate severă pe termen lung. A doua parte a algoritmului este consacrată sarcinilor cu VG după 32 s.a. (Figura 4.17). Modalitatea de monitorizare este practic identică cu cea sus-menționată, dar cu recomandarea de a rezolva sarcina în mod planificat, după o pregătire corespunzătoare a mamei şi a fătului, în momentul apariției semnelor de hipoxie fetală (la înregistrarea fluxurilor patologice pe artera cerebrală medie), pentru a nu agrava starea intrauterină a fătului. La apariția fluxurilor critice în ductul venos, se recomandă rezolvarea urgentă a sarcinii. Când se înregistrează fluxuri fiziologice în artera ombilicală şi în arterele uterine, fetuşii sunt monitorizați în dinamică, iar dacă nu survin dereglări circulatorii, se recomandă prelungirea sarcinii naşterea la termen. Considerăm că implementarea activă şi corectă a algoritmului despre examinarea detaliată eco-doppler este o metodă costeficientă, sigură pentru screening-ul fetuşilor cu RCIU, ce are efecte pozitive asupra indicatorilor atât obstetricali, cât şi neonatali.

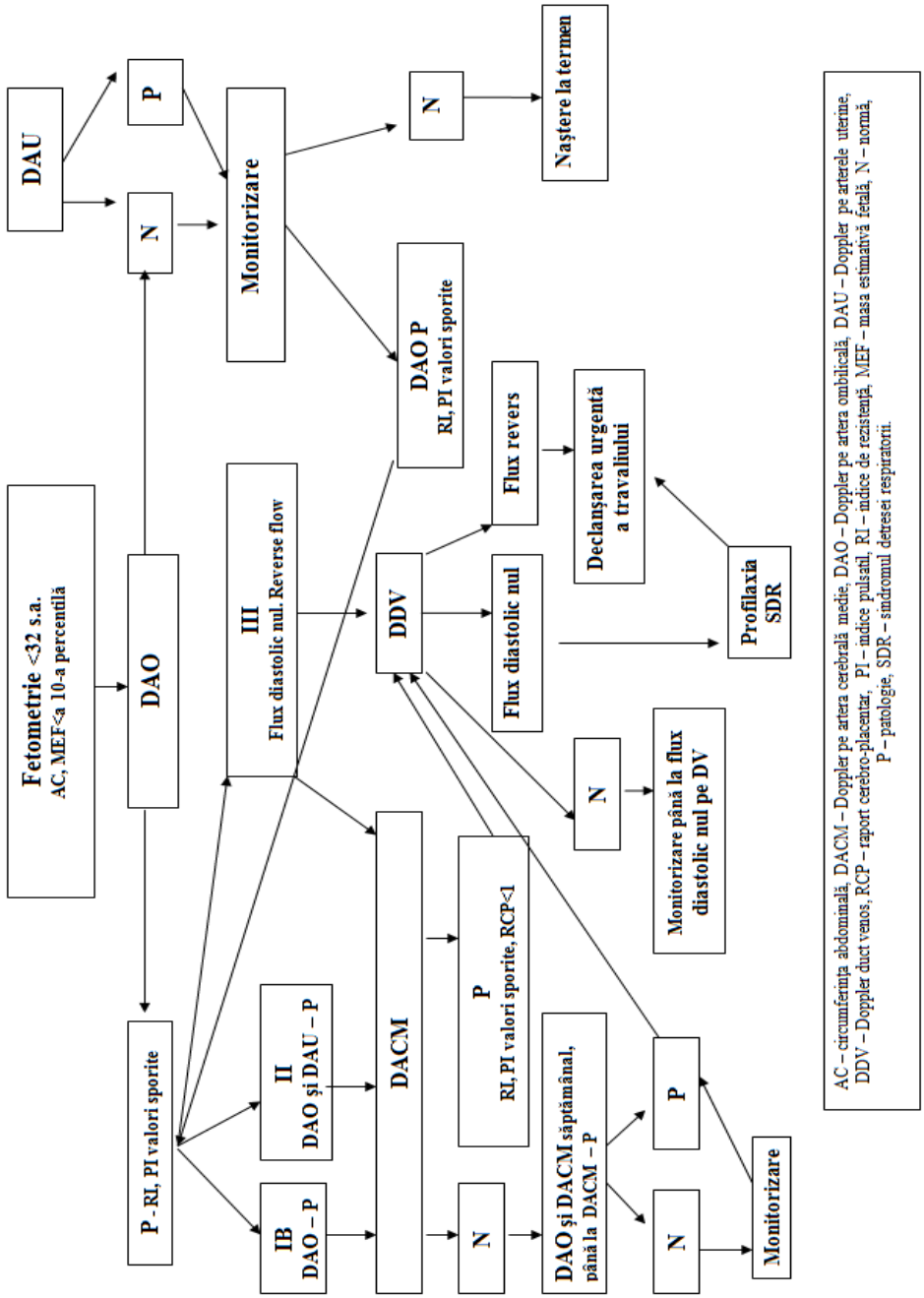


Fig.4.16. Monitorizarea sarcinilor cu RCIU a fătului cu vârsta gestaţională până la 32 s.a.

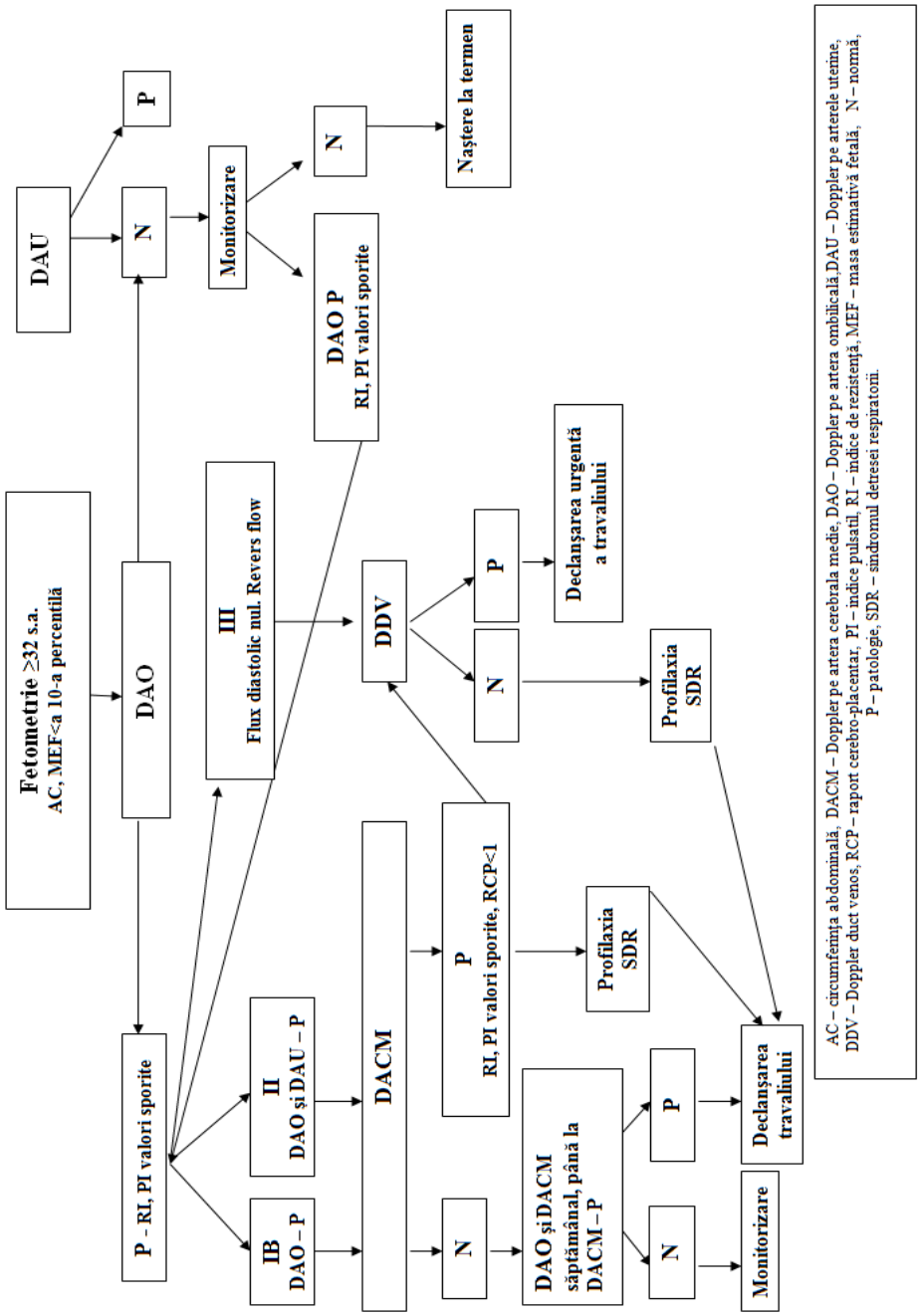


Fig. 4.17. Monitorizarea sarcinilor cu RCIU a fătului cu vârsta gestațională după 32 s.a.

4.4. Concluzii la capitolul 4

1. Analizarea statistică ne-a permis să stabilim că prezența insuficienței circulatorii este caracteristică, în special, fetuşilor cu RCIU la o vârstă gestațională mai mică, fiind deseori asociată cu grade înalte de dereglări hemodinamice. Astfel, până la 28 săptămâni amenoree, insuficiența circulatorie de gradul III a fost înregistrată în 83,33±3.54% din cazuri, în intervalul 28 - 32^{+6} s.a – în 34,88% din cazuri, iar la 33-36^{+6} – în 8,06% din cazuri. În lotul de control, comparativ cu lotul de bază, au predominat cazurile neasociate cu diverse grade de IC, constituind 91,4±2,66% succeptibile ($p<0,001$).
2. S-a stabilit că cazurile cu RCIU a fătului simetric mai des dezvoltă un grad înalt de insufucienţă circulatorie, având la bază o stare fetală mai compromisă, decât cazurile de retard fetal asimetric. Astfel, gradul III al insificienței circulatorii în cazurile asociate cu forma simetrică a constituit 36,6±7,52%, comparativ cu 14,3±4,18% în forma asimetrică ($p<0,05$), iar lipsa insuficienței circulatorii în forma simetrică a constituit 7,3±2,47% din cazuri, comparativ cu 30,0±5,48% în cea asimetrică ($p<0,001$).
3. S-a dovedit că prezența insuficienței circulatorii de gradul III presupune un risc de patru ori mai mare pentru apariţia oligoamniosului (X^2=25,6; GL=8, $p<0,01$), iar depistarea cazurilor de RCIU a fătului cu masă estimativă fetală <3% sporeste frecvența prezenţei unei insuficiente circulatorii de gradul III (X^2= 77,81; GL=8, $p<0,001$).
4. S-a demonstrat că rezultatele perinatale la nou-născuții cu RCIU sunt în mare măsură influenţate de gradul de insuficienţă circulatorie înregistrat întrauterin. Prezenţa insuficienţei circulatorii de gradul III sporeşte frecvența înregistrării sindromului detresei respiratorii până la 87,5% ($p<0,001$), cât şi frecvenţa instalării hipoglicemiei (68,7%), predispune la apariția acidozei metabolice, înregistrând o Se de 100% şi o VPP de 87,5%, în special, în formele decompensate – (37,5%).
5. Modificarea indicatorilor velocimetrici din artera cerebrală medie este în corelație directă cu gradele de insuficienşă circulatorie. Înregistrarea valorilor patologice ale PI pe artera cerebrală medie a fost posibilă începând cu insuficiența circulatorie de gradul IB, constituind 5,4±2,15%, în gradul II – 12,6±3,15%, în gradul III – 100% din cazuri. Aceasta demonstrează necesitatea efectuării studiului dopplerografic al curbei velocimetrice pe artera cerebrală medie în cazurile asociate cu un grad mai avansat de insuficienţă circulatorie .
6. Analiza parametrilor dopplerografici pe artera cerebrală medie, cu scopul prognozării stării de hipoxie fetală, s-a dovedit a avea o importanţă majoră, înregistrând în cazul studiului IR o Se

de 100%, Sp pâna la 66,6%, VPP – 42,6% şi un RP (+) 3,0, comparativ cu cazurile la care fluxurile dopplerografice pe artera cerebrală medie erau fiziologice.

7. S-a demonstrat că modificările patologice din artera cerebrală medie influenţează negativ rezultatele perinatale, hipotensiunea fiind înregistrată în 94,1% din cazuri la prezenţa unui raport cerebro – placentar (RI) subunitar, mai frecvent nou-născuţii dezvoltă sindromul detresei respiratorii ($p<0,05$), sporesc morbiditatea (72,4%).
8. S-a constatat că fenomenul de pseudonormalizare a indicatorilor velocimetrici pe artera cerebrală medie sporeşte indicatorul mortalităţii antenatale. Astfel, din 8 cazuri de decese antenatale înregistrate (72,07±24,54‰), 5 cazuri (45,05±19,69‰) au fost asociate cu fenomenul de pseudonormalizare.
9. În cazul înregistrării fluxurilor dopplerografice critice în ductul venos, asociate cu insuficienţă circulatorie de gradul III, se atestă o mortalitate perinatală înaltă de 72,07±24,54‰, iar acidoza metabolică la nou-născuţii care au supravieţuit este prezentă în 100% din cazuri.
10. Implementarea activă a algoritmului de examinare detaliată eco-doppler constituie o metodă costeficientă, sigură pentru screening-ul fetuşilor cu RCIU cu efecte pozitive asupra indicatorilor atât obstetricali, cât şi neonatali.

5. PARTICULARITĂȚI MORFOLOGICE ALE COMPLEXULUI PLACENTAR ÎN RETARDUL DE CREŞTERE INTRAUTERINĂ A FĂTULUI. EVALUAREA CORELAȚIILOR CIRCULATORII MORFOPATOLOGICE ŞI DOPPLEROGRAFICE

5.1. *Aprecierea caracterului modificărilor macro- şi microscopice ale anexelor fetale în retardul de creştere intrauterină a fătului*

Placenta joacă un rol primordial în dezvoltarea fătului, asigurându-l cu substanţe nutritive şi oxigen. Modificările ce apar la etapa invaziei trofoblastului sau diverse patologii, ce apar pe parcursul evoluţiei sarcinii şi afectează structura placentară, conduc la incapacitatea placentei de a satisface fătul cu material nutritiv şi ca urmare se dezvoltă suferinţa fetală.

Conform datelor unor autori [132, 133], localizarea placentei exercită un rol important asupra rezultatelor perinatale şi a frecvenţei apariţiei RCIU a fătului. Noi am încercat să apreciem dacă există vreo dependenţă între aceşti factor [24]. În lotul de bază localizarea placentei pe peretele anterior a fost înregistrată în 61 de cazuri (54.95%), localizarea posterioară – în 50 de cazuri (45,04%), pe când în lotul de control inserţia ariei placentare a fost înregistrată în 47 de cazuri (40,51%), iar pe peretele posterir – în 66 de cazuri (56,89%). La fel, în lotul fetuşilor care nu erau afectaţi de RCIU au fost prezente 2 cazuri de placentă praevia şi un caz de inserţie fundică a ariei placentare. Astfel, putem conchide că nu există o diferenţă semnificativă statistică între loturile comparate iar localizarea placentei nu are influienţă asupra RCIU a fătului ($p>0,05$).

După cum am mai menţionat, o verigă importantă în inducerea RCIU a fătului reprezintă afectarea structurilor placentare, care primar sau în mod indirect conduce la modificarea arhitectonicii vasculare placentare şi la apariţia insufucienţei feto-placentare de diferit grad. Ne-am propus să apreciem structura substratului morfologic al anexelor fetale, în special al leziunilor ce apar la diferit nivel al ariei placentare şi să stabilim dacă există vreo corelaţie între masa estimativă fetală, gradul insufucienţei circulatorii şi modificările morfohistologice ce apar în placentă. Scopul studiului vizează elucidarea morfologică a particularităţilor morfofuncţionale structurale în complexele placentare cu estimarea echivalentului corelaţional morfopatologic şi dopplerografic al circulaţiei feto-placentare în evoluţia RCIU a fătului în cazul naşterilor premature.

În urma examinărilor macroscopice, placentele în lotul de control au înregistrat o greutate medie de 356,0 – 465,0 ± 46,0 g. Analiza rezultatelor examinărilor macro- şi microscopice ale complexelor placentare de la pacientele cu RCIU a stabilit în 8 cazuri prezenţa unei hipoplazii a discului placentar, media constituind 285,0 – 405,0 ± 58,0 g, în restul cazurilor, cu excepţia unui caz (unde s-a înregistrat o hiperplazie cu greutatea de 510 g, a oscilat în limitele corespunzătoare

lotului de control [1]. În paralel, în 6 cazuri s-au înregistrat anomalii ale formei, printre care s-au evidenţiat cele cu 1-2 lobi accesorii, placenta bilobată (Figura A8.1). O altă particularitate a constituit prezenţa în 5 cazuri a anomaliilor de inserţie a cordonului ombilical, aşa ca cea membranică, periferică şi marginală (Figura A8.2). Ţinem să remarcăm faptul că nu s-a atestat o oarecare dependenţă a hipoplaziei placentare de aspectele de formă sau de inserţie a cordonului ombilical, aceasta fiind doar observată într-un singur caz (Figura A8.2), unde, de asemenea, s-a atestat şi un infarct circumvalat nesemnificativ.

O particularitate atestată în lotul examinat, comparativ cu cel de control, a constituit-o aspectul vasodilatativ, inclusiv cel anevrismal al vaselor la nivelul corioamnionului placentar, fiind prezent şi în placentele fără hipoplazie sau anomalii (Figura A8.3). Concomitent, s-a atestat şi prezenţa unor infarcte în limitele de 0,5×0,9 cm şi 1,5×2,0 cm dispersate în aria placentei sau fiind localizate periferic. Divizarea reţelei vasculare arterio-venoase frecvent marca un aspect mai mult radiar de divizare pe suprafaţa maternă, comparativ cu cel arborescent sau haotic, ce s-a atestat în 3 cazuri.

Este de remarcat faptul că ectaziile varicoase erau prezente şi în cordonul ombilical, variind de la ectazii hipertensive, tensionate ale arterelor (Figura A8.4) în unele cazuri sau în altele, marcând un lumen mult mai fisurat, comparativ cu vena. În lumenul vaselor venoase, la diverse nivele, uneori era atestată şi prezenţa trombuşilor (Figura A8.5).

Examinările macroscopice ale parenchimului coriovilozitar, efectuate prin secţionarea în serie a discului placentar, de asemenea, au relevat diverse aspecte de volum ale cotiledoanelor şi congestive ale parenchimului placentar. Suprafaţa maternă era prezentată neuniform de cotiledoane diferenţiate, de volum mic, mediu şi mare, inclusiv hiperplazii de cotiledoane (Anexa 7, Figura A 8.6.-A8.8). Parenchimul, în aspect color, varia în una şi aceeaşi placentă, de la congestie nesemnificativă – până la stază marcantă a parenchimului, având un aspect color roşu întunecat, inclusiv bordo, fapt ce reflectă gradul congestiv ale reţelei coriovilozitare placentare. În unele cazuri, în aria cotiledoanelor, cu predilecţie la nivelul membranei sau zonei bazale, s-a atestat mai frecvent prezenţa unor aspecte microanevrismale pe contul spaţiilor interviloase (Figura A8.6).

Este necesar de a menţionat, că aspectele anevrismale ale spaţiilor interviloase pe unele arii erau cu mult mai mari (Figura A8.7), iar cu predilecţie în cele cu tabloul clinic de preeclampsie sau eclampsie aveau o realizare zonală, frecvent implicând circa 50-60% din cotiledon. La nivelul dilatărilor anevrismale cavernoase, în divers raport, s-a atestat şi prezenţa coagulilor sau trombuşilor. În aceste cazuri, zonele subiacente perifocale manifestau un aspect atelectatic, de infarct roşietic, hemoragic (Figura A8.8). Parenchimul la distanţă marca o structură mult mai

spongioasă pe contul dilatărilor spațiilor interviloase, având un aspect de labirinturi hipertensive, uneori destul de semnificative, inclusiv în zona subcorioamnională, acestea fiind de divers volum datorită fluxului sangvin ocolitor (Figura A8.8). Menționăm, că suprafața maternă, în paralel cu aspectele anevrismale sau trombotice, pe diverse arii manifesta un aspect de normă ce relevă o microcalcinoză dispersată sau de focar în limitele de 30-75% din suprafață (Figura A8.9). De asemenea, s-a detectat şi prezența infarctelor ischemice atât în zonele periferice, cât şi centrale cu implicarea corionului vilozitar şi a membranei bazale (Figura A8.10). De rând cu cele menționate, s-a decelat şi prezența membranitei sau corioamnionitei meconiale, acestea avânt o diversă intensitate coloră verzuie.

Prin examinările histologice în lotul de bază, comparativ cu cel de control, s-a determinat prezența unei game diverse de modificări discirculatorii şi lezionale, variate după localizare, caracter şi intensitate.

Evaluarea particularităților morfofuncționale ale elementelor structurale la nivelul circulației interviloase şi coriovilozitare, care reflectă starea circulației intraplacentare, s-a efectuat în coraport cu particularitățile morfologice de normă: prezența diferențiată a ramificațiilor vilozitare în tronculare, intermediare şi terminale, având o stromă laxă, cu păstrarea majoră a învelişului celular, dotate cu rețea vasculară centripedă organizată şi spații interviloase identice şi libere (Figura A8.11).

Analiza particularităților histologice s-a efectuat în funcție de nivelele morfofuncționale circulatorii ale placentei: nivelul utero-placentar reflectat prin aspectele circulației interviloase bazale, nivelul coriovilos, ce relevă particularitățile parenchimului placentar coriovilozitar în particular al barierei placentare şi nivelul feto-placentar, care, respectiv, reflectă circulația la nivelul vaselor corionului troncular şi ale cordonului ombilical.

Printre modificările şi leziunile atestate în placentele examinate, la nivelul spațiilor interviloase, ce cu certitudine reflectă aspectele circulației utero-placentare, frecvent pe unele arii, în zonele bazale şi medii s-a atestat prezența stazei sangvine interviloase (Figura A8.12).

În cadrul anevrismelor interviloase funcționale, acestea s-au atestat sub formă de lacune, goluri interviloase, uneori fiind parțial circumscrise de mici atelectazii ale vilozităților terminale cu prezența atelectaziilor la suprafața lor, iar intralacunar erau aderenți trombuşi fibrino-eritrocitari proeminenți, parțial în lumenul anevrismelor interviloase (Figura A8.13).

În cazul avansării a dereglărilor circulatorii, perifocal, structurile anevrismale au manifestat prezența atelectaziilor vaste placentare cu reducerea substanțială a spațiilor interviloase adiacente, evoluând în atelectazii sau zone de aglutinare vilozitară. Uneori este prezentă o stază

în rețeaua corionului vilar pe diverse arii, totodată, manifestând ectazii ale rețelei vasculare vilozitare intermediare şi mai puțin tronculare (Figura A8.14).

De asemenea, remarcăm faptul că la acest nivel s-au atestat şi zone afuncționale, inclusiv infarcte ischemice manifestate prin necroză totală a corionului vilar şi lipsa circulației materne interviloase, precum şi a celei fetale la nivelul corionului implicat (Figura A8.15). În divers raport s-au atestat şi procesele distrofice, în particular, calcifierile, care în zona bazală au înregistrat o răspândire macrofocală sau, în aria parenchimului placentar, manifestându-se prin depuneri dispersate de săruri de calciu (Figura A8.16). Fenomenul atestat de dereglări circulatorii, în opinia noastră, reflectă dereglările circulatorii utero-placentare şi durata lor. În aceste cazuri, placenta manifesta un divers grad de hipoplazie atât după aspectul cotiledoanelor, cât şi după volumul şi greutatea ei.

Un alt moment, mai puțin frecvent, atestat în placentele cu hipertensiune în cordonul ombilical, l-a constituit prezența chisturilor sinciţiale la nivelul septurilor placentare (Figura A8.17). Acestea, în 2 cazuri, au variat de la 1,3 până la 2,5 cm în diametru. În aceste cazuri, spațiile interviloase relevau o funcționalitate suficientă, deoarece nu s-au constatat zone de comprimare a corionului, însă rețeaua vasculară la nivelul vilozităților intermediare şi tronculare manifesta o ectazie variată, mult mai frecventă în cazurile de anevrisme şi caverne (Figura A8.18). În lumenul vaselor vilozităților tronculare, în paralel cu ectaziile, în unele probe, s-a atestat şi prezența trombuşilor intravasculari.

Prin urmare, modificările atestate sunt direct proporționale particularităților fluxului sangvin în spațiile interviloase bazale determinate de cele localizate la nivelul vaselor spiralate. Acestea pot induce evoluția aspectelor anevrismale interviloase în cazul fluxului sangvin hipertensiv, precum şi diminuarea lor în fluxul sanguin redus, ce în mare măsură determină dereglările reologice şi apariția trombuşilor sau a infarctelor coriovilozitare placentare, care treptat induc instalarea dereglărilor circulatorii hipertensive în rețeaua feto-placentară. În cazurile cu infarcte ischemice ale grupurilor de vilozități tronculare au fost observate unele ectazii minime ale arterelor ombilicale.

Astfel, în baza celor atestate, ținem să remarcăm faptul că evoluția modificărilor atestate caracterizează instalarea unei insuficiențe placentare bazate pe dereglările circulației utero-placentare cu reflecțiune asupra circulației coriovilozitare şi, respectiv, în artera ombilicală.

Particularitățile morfopatologice ale corionului vilar, în particular, ale vilozităților coriale intermediare şi distale, care reflectă aspectul funcțional al barierei feto-placentare, în paralel cu aspectele normale, au relevat aşa particularități, cum sunt dismaturația şi discronismul structural

vilozitar, variații de vascularizare. Contrar VG, în paralel cu procesele maturației şi celei involutivo-distrofice corespunzătoare vârstei gestaționale, corionul vilozitar a înregistrat particularități zonale sau focale caracterizate de prezența predominantă a vilozităților de tip intermediar, vilozități cu o stromă laxă, cu un asincronism dintre țesutul conjunctiv şi particularitățile de vascularizare. Frecvent, aici erau prezente şi fenomene de migrare a capilarelor spre periferia vilozităților, astfel reducând la minim bariera vilozitară (Figura A8.19). Spațiile interviloase, de asemenea, erau mult mai reduse, fiind prezente şi leziuni ale sincițiului cu prezența depunerilor de fibrinoid (Figura A8.20).

În paralel cu aglomerările de fibrinoid s-au atestat şi vilozități cu accentuarea proceselor sclerogene la nivel de stromă cu reducerea capilarelor, iar la nivelul sincițiului au fost observate proliferări cu neoformarea unor microvilozități, ceea ce reflectă persistarea unor modificări de neoformare a vilozităților terminale ca particularități compensatorii (Figura A8.21). În aceste cazuri, spațiile interviloase adesea marcau o variație de volum, cu predilecție fiind volumul redus. De asemenea, s-au relevat particularități de congestie hipertensivă în rețeaua capilară vilozitară în prezența unei circulații normale materne la nivelul intervilos.

O altă particularitate atestată a corionului vilozitar nu doar în placentele cu hipoplazie, ci şi în cele normale a constituit-o prezența unor grupuri de vilozități afuncționale predominant în segmentele intermediare avasculare cu o stromă hialinizată, fiind perifocal secondată de o angiomatoză a corionului vilar şi de spații interviloase permeabile funcționale (Figura A8.22). Fenomenul dat relevă o disfuncție a corionului vilar preluată de corionul vilar, adiacent cu o congestie mai accentuată.

În paralel, s-au relevat dilatări varicoase semnificative ale rețelei venoase în vilozitățile intermediare. În cazurile de colabare sau infarcte la nivelul corionului vilar intermediar, odată cu ectaziile asincrone interviloase şi ale vaselor vilozitare, la nivelul acestora, s-au relevat pretrombuşi şi trombuşi eritrocitari (Figura A8.23).

Comparativ cu cazurile de predominare a dereglărilor utero-placentare, mai frecvent s-a atestat ectazia venelor şi arterelor corionului vilar troncular, mai accentuată în vasele corioamnionului placentar (Figura A8.24) şi, în divers raport, fiind însoțită de ectazia hipertensivă a arterei ombilicale.

O particularitate în modificările atestate este şi faptul că în cazurile respective în diverse probe s-a relevat prezența frecventă a proceselor inflamatorii (Figura A8.25, A8.26) cu implicații ale corionului vilar terminal şi intermediar, care, de regulă, manifesta o leziune cronică caracterizată prin procese infiltrativ-proliferative de diversă intensitate, hipercelularizare şi

reacții sclerogene, precum şi procese infiltrativ-celulare cu predominarea componentului celular polimorf sau predominant de cel limfocitar. Aceasta are impact direct asupra particularităților funcționale circulatorii ale barierei feto-placentare. De asemenea, ținem să menționăm faptul că odată cu prezența proceselor inflamatorii, care la rândul lor manifestau un caracter focal sau mozaic al corionului vilar, s-a atestat şi un discronism de ramificare a corionului vilozitar. În lipsa unui infiltrat discret al vilozităților, acestea marcau reacții sclerogene mai accentuate ale stromei cu dereglarea structurii dispozitivului vascular.

Prin urmare, în funcţie de volumul de vilozități coriale implicate, inclusiv diversitatea fenomenului de maturizare a lui, precum şi prezența discronismului vilar sau predominarea reacțiilor inflamatorii ori sclerogene induc morfopatologia evoluției dereglărilor circulatorii cu reflecțiuni asupra vaselor plăcii corioamnionului placentar şi cordonului ombilical. În cazurile cu particularitățile respective s-a observat şi o hipoplazie mai frecventă a placentei.

O altă particularitate constatată sunt displaziile vasculo-coriovilozitare atestate în 3 cazuri, în special cele hemangiomatoase de tip cavernos (Figura A8.27) cu implicarea vilozităților de ordin terminal şi intermediar, fiind secondate de ectazii varicoase ale vaselor venoase şi arteriale (Figura A8.28). Însă acestea manifestau un caracter microfocal zonal sau dispersat, fiind întâlnite în diverse zone ale placentei. Atenționăm, că în zonele respective s-a atestat o ectazie arterio-venoasă la nivelul corionului intermediar şi al unor segmente ale corionului troncular.

De asemenea, s-au atestat şi particularități ale vascularizării corionului vilar troncular şi mai puțin celui intermediar, care s-au manifestat prin hipertrofie stenozantă sau obliterantă a rețelei arteriale (Figura A8.29, A8.30). Concomitent modificărilor atestate, adesea erau relevate ectaziile vaselor venoase, cu cât gradul de stenozare a fost mai marcant, cu atât vasele venoase erau mai ectaziate.

Printre displaziile vasculare atestate la nivelul corionului vilar, în unele cazuri au fost relevate şi anevrisme ale vaselor venoase tronculare (Figura A8.31). Acestea au fost observate odată cu predominarea angiopatiei hipertrofico-stenozante la nivelul vilozităților tronculare, cât şi a celor intermediare (Figura A8.32). În zonele respective s-a atestat, de asemenea, prezența unui corion vilar sărac în vilozități terminale.

Ținem să menționăm că modificările de angiopatie hipertrofico-stenozantă caracterizează cu predilecție instalarea dereglărilor circulatorii la nivelul feto-placentar, deci în segmentele corionului vilar troncular şi în vasele corioamnio-ombilicale, care, de regulă, s-au atestat atât concomitent cu dereglările circulatorii utero-placentare şi placentare coriovilozitare, cât şi separat, uneori fiind prioritare în examinările histologice.

Analiza modificărilor lezionale atestate la diverse nivele ale circulației sangvine în complexul placentar a permis divizarea acestora în 8 grupuri principale, care variau de la caz la caz atât după caracterul şi intensitatea lor, cât şi după modul de răspândire, evoluate din start în perioade de placentare, fiind manifestate prin procese displazice, precum şi evoluate pe parcursul sarcinii, după cum urmează:

1. Leziuni inflamatorii coriovilozitare frecvent secondate de procese proliferative şi sclerogene.
2. Leziuni displazice vasculare, cum ar fi cele anevrismale, varicoase şi hemangiomatoase.
3. Leziuni hipertrofico-stenozante idiopatice întâlnite la nivelul vaselor arteriale tronculare.
4. Leziuni distrofice cu predominarea calcificatelor micro- sau macrofocale.
5. Leziuni trombotice la nivelul spațiilor interviloase, inclusiv în anevrisme, precum şi în rețeaua fetală.
6. Dismaturația coriovilozitară caracterizată prin nivele diverse de vascularizare şi aspectele vilozitare.
7. Infarcte/pseudoinfarcte atât hemoragice, cât şi ischemice în diverse zone ale placentei.
8. Anevrismele interviloase întâlnite ca o consecință a inițierii hipertensiunii în rețeaua spiralată, dar şi ca proces compensatoriu în reglarea fluxului sangvin intraplacentar.

Prin urmare, totalitatea modificărilor atestate macroscopic şi histologic ne demonstrează că în evoluția RCIU a fătului, în complexele placentare, are loc o gamă largă lezionară după etiologie şi caracter, care, respectiv, induce dezvoltarea unei placentopatii cu efect tardiv clinic manifestată prin dereglările circulatorii evoluate la diferite nivele ale complexului placentar cu reflecțiune asupra dispozitivului vascular ombilical.

5.2. Evaluarea corelației statistice dintre modificările morfologice la nivelul placentei cu rezultatele biometriei fetale şi dopplerografiei circuitului materno-fetal în retardul de creştere intrauterină a fătului

Pentru sistematizarea şi corelarea datelor obținute prin cercetările morfologice la nivelul componentelor morfofuncționale şi ale circulației feto-placentare în complexele placentare a fetuşilor cu RCIU cu particularitățile dopplerografice s-a efectuat analiza matematică prin diverse metode. Aceasta s-a efectuat în baza aprecierii calitative a leziunilor histopatologice: prezent/absent, ele fiind notate cu “1” şi “0”, respectiv. Evaluarea particularităților morfopatologice atestate în coraport cu datele ultrasonografie s-a efectuat ținând cont de nivelele circulatorii ale complexului: corioamnio-ombilical, orionul vilar, zona interviloasă [25].

Conform analizei comparative, s-a stabilit că modificările lezionale în lotul de bază au constituit 0,78±0,06, iar în lotul de control acestea au alcătuit 0,1±0,04, ceea ce relevă o deosebire între loturi la nivel de 5% (p<0,05) (Figura 5.1).

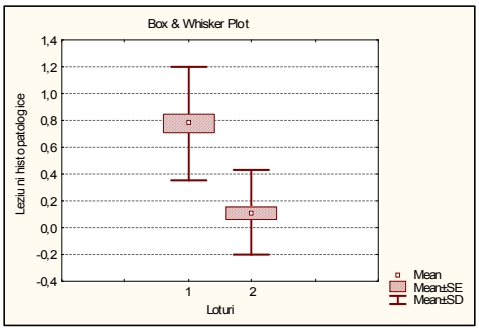


Fig. 5.1. Date comparative ale leziunilor histopatologice în placente în cadrul loturilor, unde 1 – lotul de bază, 2 – lotul de control.

Evaluarea particularităților de clasificare şi reprezentare în spațiu a placentelor s-a efectuat prin scanarea multidimensională în baza similitudinii modificărilor lezionale histopatologice în lotul de bază şi în lotul de control. După cum se observă, placentele cercetate în lotul de bază au o localizare diferită în spațiul tridimensional, fiind bazate pe diversitatea modificărilor lezionale, pe când în lotul de control acestea au un grad înalt de similitudine, ceea ce se relevă prin suprapunerea lor la scanarea multidimensională (Figura 5.2, 5.3). După cum se observă din datele prezentate în Figura 5.4, în lotul de bază leziunile histopatologice în funcție de zona de localizare au constituit: în cordonul ombilical – 0,6±0,13; în corionul vilar – 0,9±0,07 şi în zona interviloasă – 0,8±0,1. Astfel, în placentele din lotul de bază, cele mai severe leziuni histopatologice se atestă în corionul vilar şi în spațiul intevilos, spre deosebire de leziunile histopatologice localizate în cordonul ombilical (p<0,05). În lotul de control leziunile histopatologice în cordonul ombilical, corionul vilar şi zona interviloasă au constituit 0,07±0,07; 0,2±0,1 şi 0,07±0,07, respectiv, fără semnificație statistică (p>0,05) (Figura 5.5).

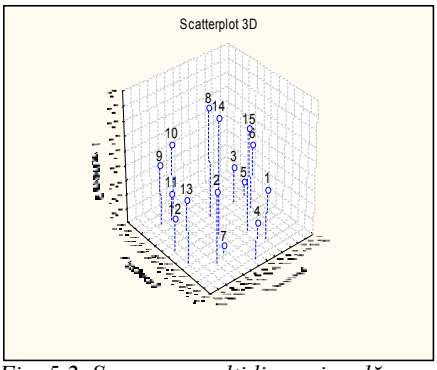


Fig. 5.2. Scanarea multidimensională a placentelor în baza leziunilor histopatologice în lotul de bază.

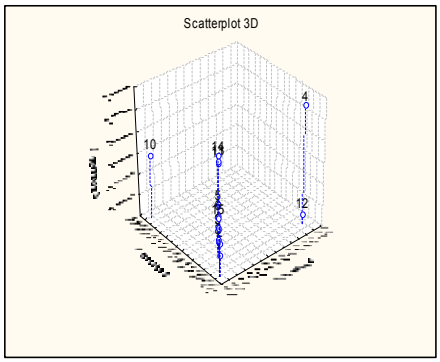


Fig. 5.3. Scanarea multidimensională a placentelor în baza leziunilor histopatologiceîn lotul de control.

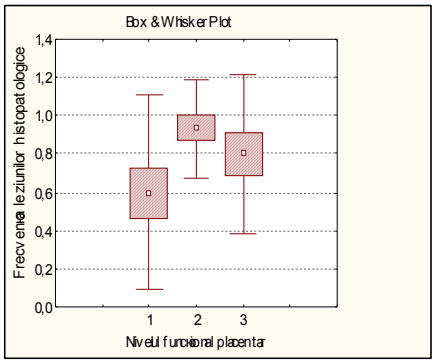


Fig. 5.4. Date comparative ale leziunilor histopatologice în componentele placentare în lotul de bază, unde 1 – cordonul ombilical, 2 – corionul vilar, 3 – zona interviloasă.

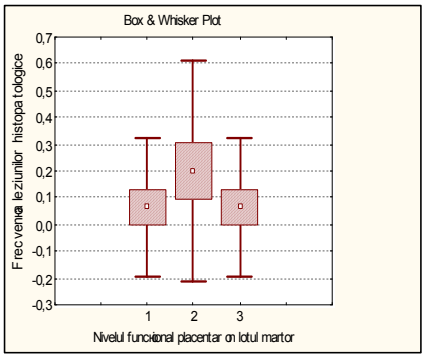


Fig. 5.5. Date comparative ale leziunilor histopatologice în componentele placentare în lotul de control, unde 1 – cordonul ombilical,
2 – corionul vilar, 3 – zona interviloasă.

Conform histogramelor de distribuție a frecvențelor, s-a stabilit că în lotul de bază (Figura 5.6) în cordonul ombilical *(A)* sunt prezente leziuni histopatologice în 60% din cazuir, în corionul vilar *(B)* – în 93%, iar în spațiul intervilos *(C)* în 80% din cazuri. Totodată, în acest lot are loc o tendință de deplasare a centrului de distribuție a frecvențelor spre dreapta, deci în direcția modificării lezionale a componentelor placentare. Spre deosebire de lotul de bază, în lotul de control modificările lezionale au manifestat o frecvență mult mai redusă în cordonul

ombilical *(A)*, corionul vilar *(B)* şi spațiul intervilos *(C)*, ele constituind 7%, 20% şi 7%, respectiv (Figura 5.7).

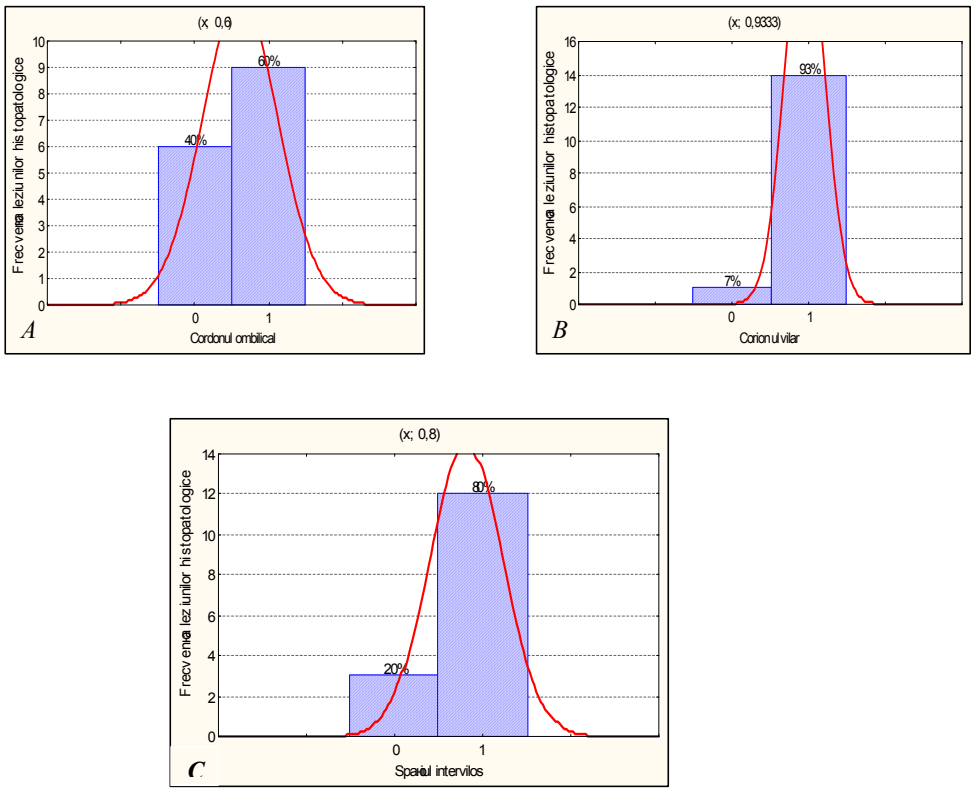
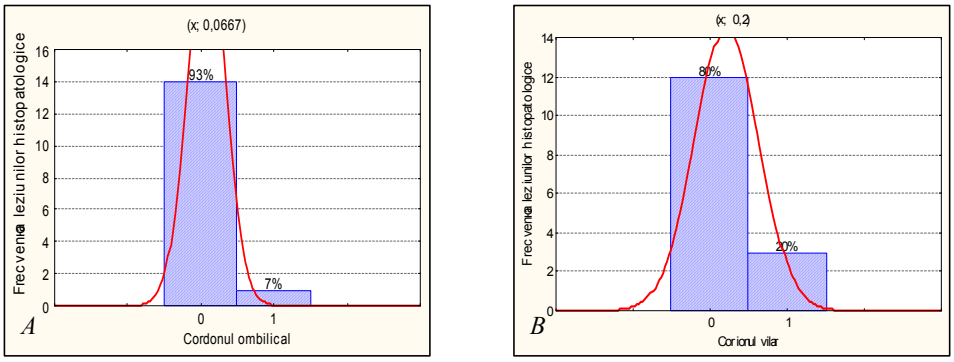


Fig. 5.6. Histogramele de distribuție în lotul de bază, unde 0 – absența leziunilor histopatologice, 1 – prezența leziunilor histopatologice.



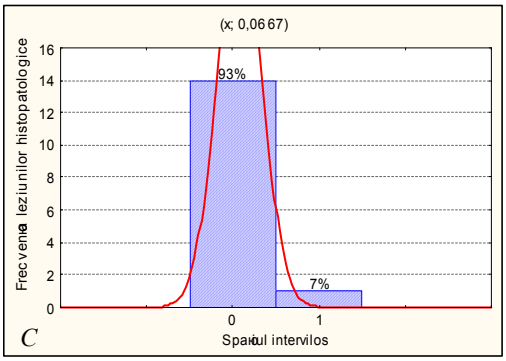


Fig. 5.7. Histogramele de distribuţie în lotul de control, unde 0 – absenţa leziunilor histopatologice, 1 – prezenţa leziunilor histopatologice.

Analiza clusteriană efectuată în baza distanţelor euclidiene prin metoda Ward a stabilit că placentele din lotul de bază s-au diferenţiat în două clustere în baza similitudinii/deosebirii leziunilor histopatologice. Un cluster este format din placente cu leziuni histopatologice din corionul vilar şi din placente din spaţiul intervilos, iar un cluster separat este format din placente cu modificări histopatologice în cordonul ombilical (Figura 5.8). O altă situaţie este în lotul de control, unde s-a format un singur cluster ce include placentele cu leziuni histopatologice în corionul vilar şi cele din spaţiul intervilos (Figura 5.9).

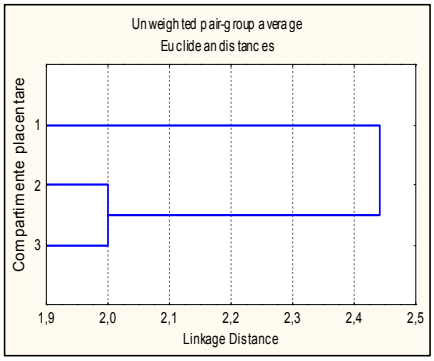


Fig. 5.8. Dendrograma de repartiţie a leziunilor histopatologice în placentele din lotul de bază, unde 1 – cordonul ombilical, 2 – corionul vilar, 3 – zona interviloasă.

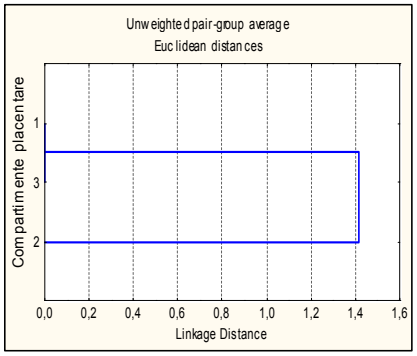


Fig. 5.9. Dendrograma de repartiţie a leziunilor histopatologice în placentele din lotul de control, unde 1 – cordonul ombilical, 2 – corionul vilar, 3 – zona interviloasă.

Deci, placentele din clusterul format în baza leziunilor histopatologice 2, 3 (corion vilar, spațiu intervilos) în lotul de bază au un grad înalt de similitudine şi se deosebesc de cele cu leziuni histopatologice în cordonul ombilical. În lotul de control toate placentele au un grad înalt de similitudine între ele, bazate pe un nivel redus al leziunilor histopatologice.

Pentru evaluarea statistică variațională a manifestărilor leziunilor histopatologice în placente din lotul de bază în funcție de nivelul insuficienței circulatorii stabilite dopplerografic s-a elaborat o scară a gradului leziunilor histopatologice, unde: leziuni uşoare (gradul I) – 1, moderate (gradul II) – 2 şi pronunțate (gradul III) – 3. Din Figura 5.10 se poate observa că leziunile histopatologice în placentele cu IC detectată dopplerografic de gradul I constituie 0,7±0,3; cu IC de gradul II – 1,3±0,2 şi cu IC de gradul III – 2,3±0,2, ceea ce relevă că odată cu sporirea leziunilor histopatologice în placente, deci a disfuncției placentare (insuficienței placentare la nivelul corionului vilar şi spațiului intervilos), sporeşte gradul insuficienței circulatorii atestate dopplerografic ($p<0,05$). Evaluarea comparativă a nivelului IC atestate histopatologic şi a celei atestate dopplerografic (Figura 5.11) a stabilit indicii de 1,6±0,21 şi 1,46±0,1, respectiv. Deci, IC stabilită histopatologic prezintă indicatori mai avansați comparativ cu IC atestată dopplerografic, ceea ce e şi firesc, însă fără a da dovadă de suport statistic ($p>0,05$).

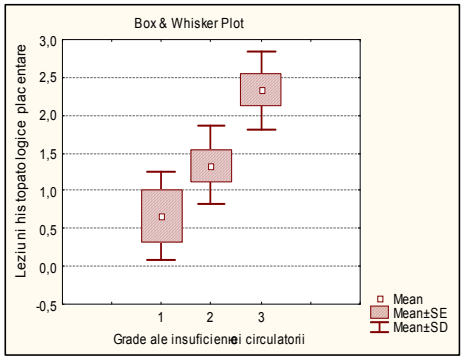


Fig. 5.10. Date comparative ale insuficienței circulatorii atestate dopplerografic în funcție de leziunile placentare, unde 1 – IC gradul I, 2 – IC gradul 2 şi 3 – IC gradul 3.

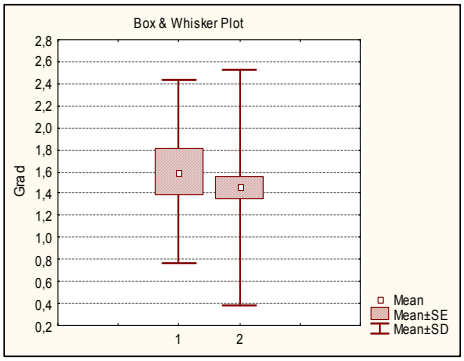


Fig. 5.11. Date comparative ale nivelului IC atestate histopatologic (1) şi IC atestată dopplerografic (2).

În acest context s-a efectuat analiza corelațională dintre IC decelată histopatologic, IC atestată dopplerografic şi masa estimativă (MEF) a fătului, pentru care, convențional, MEF <3 percentile

a fost apreciată de gr. 3 (3), MEF 3-5 percentile – de gr. 2 (2) şi MEF 5-10 percentile – de gr. 1 (1).

Analiza corelațională a stabilit dependențe pozitive înalte (r=0,87*) între indicii 1 (IC stabilită histopatologic) şi 2 (IC atestă dopplerografic) şi dependente negative înalte (r=-0,91*) între indicii 1 (IC stabilită histopatologic) şi 3 (MEF) şi dintre 2 (IC atestă dopplerografic) şi 3 (MEF) (r=-0,86*).

Deci, prin analiza corelațională s-a stabilit, că, odată cu sporirea IC stabilită histopatologic, sporeşte IC atestată dopplerografic, iar gradul de dificit al masei fătului este pronunțat. În baza analizei corelaționale s-a efectuat analiza regresională, care indică nu doar gradul de dependență (0,0…1,0) şi orientarea (+/-) între factori, dar şi ecuația matematică a acestor relații, ceea ce are importanță predicivă pentru medicul clinician. Astfel, pentru corelațiile r=-0,91* şi r=-0,86* (p≤0,05) ale relațiilor *IC stabilită histopatologic – MEF* şi *IC atestate dopplerografic – MEF* ecuațiile regresiilor sunt: y = 3,7313-0,9403 x şi y=3,6866-1, 097 x, respectiv (Figura 5.12, 5.13). Deci, cunoscând indicatorii IC, în cazul nostru al IC atestate dopplerografic, conform ecuației matematice, se poate prognostica MEF.

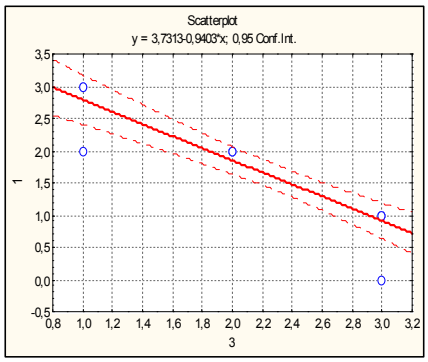


Fig. 5.12. Analiza regresională a relației IC stabilită histopatologic (1) – MEF (3).

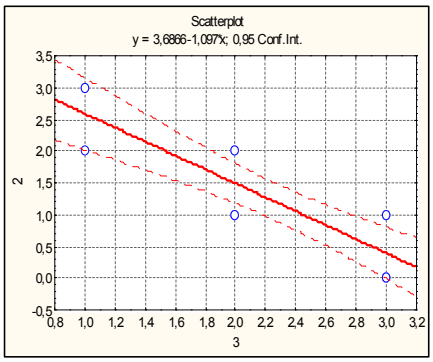


Fig. 5.13. Analiza regresională a relației IC stabilită dopplerografic (2) – MEF (3).

Prin urmare, analiza statistică a datelor obținute ca rezultat al studiului morfopatologic a stabilit predominarea leziunilor histopatologice în placentele din lotul de bază (p<0,05). Este necesat de a menționa că leziunile histopatologice purtau un caracter variat, fapt relevat prin amplasarea diferită a modificărilor placentare în spațiul tridimensional, în baza localizării predominante a leziunilor în corionul vilar şi spațiul intervilos (p<0,05), stabilite prin metodele

statistice variațională şi clusteriană pe distanțe euclidiene. Totodată, în acest lot există o tendință de dezvoltare a modificărilor lezionale în componentele placentare (corionul vilar şi spațiul intervilos), conform histogramelor de distribuție a valorilor. Particularitățile statistice detectate au condus la supoziția existenței unor relații dintre leziunile histopatologice placentare şi nivelul insuficienței circulatorii detectate dopplerografic, ceea ce s-a confirmat prin analiza statistică variațională, care a stabilit, că, odată cu sporirea nivelului leziunilor histopatologice în placente, sporeşte disfuncția placentară (insuficiența placentară) şi nivelul IC atestate dopplerografic ($p<0,05$). Este necesat de a menționa, că IC atestată dopplerografic prezintă indicatori mai reduşi, comparativ cu IC stabilită histopatologic, ceea ce în mare măsură este rezultatul capacității de detecție dopplerografică, în special de la nivelul gradului 1B. Totodată, această diferență nu este statistic semnificativă ($p>0,05$). Luând în considerare, că reflecțiunea principală a IC este dezvoltarea intrauterină a fătului, criteriul de bază al evaluării acesteia fiind MEF, s-au efectuat analizele corelațională şi regresională ale dependențelor dintre MEF şi IC stabilită histopatologic şi IC stabilită dopplerografic, care au constatat, că odată cu sporirea IC stabilită histopatologic, sporeşte IC atestată dopplerografic ($r=0,87^*$), iar masa fătului prezintă dependenţe negative înalte ($r=-0,91^*$) dintre IC stabilită histopatologic şi MEF şi dintre IC atestată dopplerografic şi MEF ($r=-0,86^*$). Analiza regresională a stabilit ecuațiile matematice ale acestor corelații, ceea ce are importanță predictivă pentru medicul clinician: cunoscând indicatorii IC, în cazul nostru ai IC atestate dopplerografic, se poate prognostica MEF a fătului.

Aşadar, rezultatul investigațiilor morfologice şi ale evaluării matematice prin diverse metode ne demonstrează, că criteriul de bază al RCIU este evoluția placentopatiei în urma modificărilor lezionale evoluate din start sau în timp cu instalarea disfuncției circulatorii feto-placentare ca manifestare a insuficienței cronice a complexului placentar evoluând concomitent cu hipoplazie placentară şi, respectiv, hipotrofie fetală. Unul dintre criteriile predominante ale prezenței placentopatiei şi disfuncției feto-placentare atestate prin dopplerografie sunt dereglările circulatorii în arterele ombilicale, vasele plăcii corioamnionale şi ale vilozităților tronculare ca rezultat al angiopatiei mixte evoluate la nivelul utero-placentar şi în corionul vilar funcțional.

5.3 Concluzii la capitolul 5

1. Rezultatele examinărilor morfologice ale complexului placentar în RCIU a fătului la vârsta gestațională de până la 36^{+6} s.a. au demonstrat prezența dereglărilor morfofuncționale structurale şi circulatorii, cu evoluția clinică a insuficienței cronice utero-placentare şi

coriovilozitare placentare, în divers raport cu impact asupra circulației feto-placentare, în special a celei arterial-ombilicale.

2. S-a demonstrat că aspectele morfopatologice în progresarea disfuncției feto-placentare sunt determinate de instalarea dereglărilor circulatorii în vasele vilozităților trunculare secondate de cele la nivelul plăcii corioamnionale şi în vasele arteriale ombilicale.
3. S-a constatat că leziunile morfopatologice responsabile de instalarea insuficienței circulatorii placentare se localizau cu predilecție în corionul vilar şi spațiul intervilos ($p<0,05$), fiind determinate de modificările fluxului sangvin în zona utero-placentară.
4. S-a stabilit corelaţia insuficienței circulatorii stabilite histopatologic cu insuficiența circulatorie stabilită dopplerografic ($r=0,87$). Totodată, sporirea nivelului insuficienței circulatorii determină un nivel redus al masei estimative a fătului: $r=-0,91$ pentru insuficiența circulatorie stabilită histopatologic şi $r=-0,86$ pentru insuficiența circulatorie atestată dopplerografic.
5. Depistarea dopplerografică a insuficienței circulatorii placentare reprezintă markerul modificărilor lezionale placentare ($p<0,05$) cu rol predictiv în aprecierea masei estimative a fătului: $y=3,6866-1,097x$.

CONCLUZII GENERALE ŞI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE

1. Studiul a demonstrat că valoarea circumferinței abdomenului şi cea a masei estimative fetale situate sub percentila a 10-a reprezintă parametrii de bază în depistarea cazurilor de RCIU a fătului (*CA o Se de 100%, Sp de 74,8%, VPP de 61,4%, VPN de 100%, MEF o Se de 97,1%, Sp – 100%, VPP – 100%, VPN – 97,4%*), indicând o corelare directă între valoarea percentilei pentru circumferința abdomenului şi valoarea percentilei pentru masa estimativă fetală *(p <0,001*), fiind frecvent asociaţi cu oligoamnios (*40,5±4,66%).*
2. S-a dovedit că înregistrarea parametrilor dopplerografici patologici în artera cerebrală medie este un criteriu de încredere în prognozarea hipoxiei fetale, înregistrând în cazul prezenţei modificării IR o *Se de 100%, Sp până la 66,6%, VPP de 42,6% şi un RP (+) 3,0,* în special la înregistrarea modificărilor patologice în artera ombilicală, având o *Se de 100% şi VPP de la 46,7% până la 87,5%.*
3. Fluxurile patologice pe ductul venos reprezintă markeri de prognostic nefavorabil doar concomitent cu fluxurile dopplerografice critice în artera ombilicală şi valori patologice ale RI şi PI în artera cerebrală medie, sporind mortalitatea până la *72,07±24,54‰.*
4. Datele cercetării au demonstrat că valorile masei estimative fetale sub percentila a 3-a corelează cu un nivel crescut de morbiditate a nou-născutului în primele trei zile de viață (*RP= 2,08, 95% IÎ – 1.039-4.175*), instalarea acidozei metabolice la făt (*RP=19,98, 95% IÎ – 5.912-67.493, p<0,001*), prezenţa hipoglicemiei (*RP=0,13, 95% IÎ – 0.071-0.249*), cu necesitatea internării în secţia Reanimare şi Terapie Intensivă (*65,3±4,74%*). şi o mortalitate perinatală înaltă (*99,09±28,36‰*).
5. S-a demonstrat, că, concomitent cu avansarea gradului insuficienței circulatorii, creşte riscul rezultatelor perinatale nefavorabile în caz de RCIU. Gradul III sporeşte frecvența sindromului detresei respiratorii până la *87,5%* (*p<0,001*), frecvenţa instalării hipoglicemiei (*68,7%*), predispunerea la apariția acidozei metabolice (*Se de 100% , VPP de 87,5%*), în special a formelor decompensate de *37,5%*, înregistrarea morbidității în *75%* din cazuri.
6. A fost stabilită o relaţie directă între placentopatia existentă şi dereglările circulatorii feto-placentare şi, respectiv, în coraport cu cea utero-placentară, importanța diagnosticului dopplerografic în stabilirea insuficienţei circulatorii fiind *r=0,87 (p<0,05).*

7. Soluţionarea problemei ştiinţifice expusă în teză s-a efectuat prin elaborarea algoritmului de diagnostic şi monitorizare ecografică a fetuşilor cu RCIU, ceea ce permite elaborarea conduitei obstetricale optime şi ameliorarea indicatorilor perinatali.

RECOMANDĂRI PRACTICE

Pentru medici ecografişti:

1. În cazul identificării unor valori ale circumferinţei abdominale şi a masei estimative fetale localizate sub percentila a 10-a este necesar un studiu dopplerografic operativ şi detaliat obligator pentru evaluarea stării funcţionale a fătului.
2. Dopplerografia se efectuează pe arterele uterine, ombilicale, cerebrale medii şi pe ductul venos. Parametrii studiaţi sunt PI şi RI, analizaţi conform nomogramelor elaborate pentru fiecare vârstă gestațională.
3. Examinarea pe artera cerebrală medie se efectuează doar în modificările profilului hemodinamic în artera ombilicală, iar pe cea a ductului venos – doar la valori patologice în artera ombilicală şi/sau în artera cerebrală medie.
4. Pentru monitorizarea cazurilor cu RCIU a fătului se recomandă utilizarea algoritmului de management ecografic în caz de RCIU a fătului.

Pentru medici obstetricieni - ginecologi:

1. La existența semnelor clinice de RCIU a fătului se recomandă aprecierea stării intrauterine a fătului prin efectuarea examenului dopplerografic.
2. În absența insufucienței circulatorii la fătul cu RCIU se recomandă supravegherea eco-doppler în dinamică până la apariţia modificărilor patologice a curbelor velocimetrice în circuitul materno-fetal.
3. În cazurile de RCIU a fătului cu vârsta gestaţională până la 32 s.a. se recomandă rezolvarea sarcinii la apariţia modificărilor dopplerografice critice în ductul venos.
4. Sarcinile cu vârsta gestaţională mai mare de 32 s.a. vor fi rezolvate la înregistrarea fluxurilor velocimetrice patologice în artera cerebrală medie.

BIBLIOGRAFIE

1. Fuior L. ş.a. Particularităţile morfofuncţionale ale complexului placentar al nou-născuţilor prematuri cu retard de dezvoltate intrauterină. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2014, vol. 1(42), p. 48-52.
2. Fuior-Bulhac L. Aspectele diverşilor parametri ecografici în aprecierea retardului de creştere intrauterină fetală. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2014, vol. 1(42),p. 73-81.
3. Fuior-Bulhac L. Corelarea dintre masa estimativă fetală şi volumul lichidului amniotic în cazul prezenţei retardului de creştere intrauterină fetală. (e-poster) În: Tezele al 2-lea congres al societăţii Române de ultrasonografie în obstetrică şi ginecologie 2-5 aprilie, Iaşi p 172. (http://iasi2014.medicalcongresses.ro/Media/iasi2014/Images /Postere %20OG% 20Iasi% 202014.pdf) (vizitat 09.08.2014)
4. Fuior-Bulhac L. Corelarea dopplerografică a fluxurilor pe artera uterină în retardul de creştere intrauterină a fătului soldate cu naştere prematură. În: Materialele conferinţei "Zilele neonatologiei Moldave" cu participare internaţională, ediţia a 5-a. Buletin de perinatologie, 2012, vol. 2(54), p. 40-44.
5. Fuior-Bulhac L. Corelarea între Dopplerografia fetală şi rezultatele perinatale în RCIU asociat cu Brain Sparing effect. În: Materialele conferinţei a IV-a de medicină perinatală cu participar internaţională.În: Buletin de perinatologie, 2011, vol. 3(51)-4(52), p. 214-215.
6. Fuior-Bulhac L**.** Impactul masei fetale şi al volumului lichidului amniotic asupra rezultatelor perinatale in cazul retardului de creştere intrauterină al fătului. În:Buletin de perinatologie, 2014, vol. 2(62), p. 35-43.
7. Fuior-Bulhac L. Monitorizarea schimbărilor ecografice în retardul de creştere intrauterină a fătului (RCIU). În: Buletin de perinatologie, 2011, vol. 2(50), p. 32-36.
8. Fuior-Bulhac L. Probabilitatea apariţiei sindromului detresei respiratorii la făt cu retard de creştere intrauterină (e-poster). În: Tezele al 2-lea congres al societăţii Române de ultrasonografie în obstetrică şi ginecologie 2-5 aprilie, Iaşi, p. 173. (http://iasi2014.medical-congresses. ro /Media/iasi2014 /Images/ Postere%20OG% 20Iasi %202014.pdf). (vizitat 12.08.2014)
9. Fuior-Bulhac L. Rolul dopplerografiei în evaluarea restricţiei de creştere intrauterină a fătului (revista literaturii). În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2012, vol.1(33), p. 370-375.

Отформатировано: Справа: -0 см

10. Fuior-Bulhac L. Valoarea prognostica perinatală a velocimetriei doppler pe vasele circuitului utero-placento-fetal la fetuşii cu RCIU. Congresul al III-lea al medicilor imagişti din Republica Moldova cu participare internaţională "Actualităţi în imagistica medicală". În: Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină, 2012, vol. 4(43), p. 146-148.
11. Fuior-Bulhac L. Valoarea statistică al masei estimative fetale în prognozarea retardului de creştere intrauterină fetală. În: Tezele al 2-lea congres al societăţii Române de ultrasonografie în obstetrică şi ginecologie 2-5 aprilie, Iaşi. p. 63.
12. Gaţcan Ş., Fuior-Bulhac L. ş.a. Sensibilitatea, specificitatea, valoarea prognostic pozitivă al insufucienţei circulatorii în retardul de creştere intrauterin (RCIU) al fătului pentru prognozarea hipoxiei cronice fetale. (e- poster) În: Supliment dedicat manifestărilor: Al 9-lea Congres al Societăţii Române de Chirurgie Cardiovasculară; Simpozion Omagial „180 de Ani ai Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi"; „Al 5-lea Simpozion al Asistenţilor de Chirurgie Cardiovasculară, ATI şi Circulaţie Extracorporeală", Iaşi 26-29 Septembrie 2013,Revista medico-chirurgicală a societăţii de medici şi naturalişti din Iaşi, 2013, vol 117, Nr.3, Supl.1, p. 66.
13. Gaţcan Ş., Fuior-Bulhac L., Rotaru N., Cerneţchi O. Insufucienţa circulatorie (IC) – particularităţi ecografice în retardul de creştere intrauterin (RCIU) al fătului.(e-poster). În: Supliment dedicat manifestărilor: Al 9-lea Congres al Societăţii Române de Chirurgie Cardiovasculară; Simpozion Omagial „180 de Ani ai Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi", „Al 5-lea Simpozion al Asistenţilor de Chirurgie Cardiovasculară, ATI şi Circulaţie Extracorporeală", Iaşi 26-29 Septembrie 2013, Revista medico-chirurgicală a societăţii de medici şi naturalişti din Iaşi, 2013, vol 117, Nr.3, Supl.1, p. 118.
14. Iliadi C. Aspectul medico-social a consecinţelor perinatale ale retardului de creştere intrauterină (RDIU) al fătului. În: Materialele Conferinţei a XI-a Ştiinţifice Bioetica, Filosofia, Ecnomia şi Medicina în strategia de sigurare a securităţii umane, 2006, p. 306-309.
15. Iliadi C. Consecinţele perinatale ale retardului de dezvoltare intrauterină (RDIU) al fătului. În: Anale ştiinţifice, U.S.M.F. "Nicolae Testemiţanu", Problemele actuale ale sănătăţii mamei şi copilului, 2005, p. 93-97.
16. Iliadi C. Este justificată operaţia cezariană în caz de retard fetal? În: Anale ştiinţifice, USMF "Nicoale Testemiţanu", 2004, vol. III, ed. V, p. 759-765.

17. Iliadi C. Toţi copiii cu masă mică la naştere prezintă retard de dezvoltare intrauterină? În: Anale ştiinţifice ale USMF „Nicolae Testemiţanu”, 2006, p. 57-61.
18. Iliadi-Tulbure C. Retardul de dezvoltare intrauterină (RDIU) al fătului: Aspecte contemporane de diagnostic şi metoda optimă de finalizare a sarcinii. Teză de doctor în medicină, Chişinău, 2008, 128 p.
19. Ivanov L. ş.a. Insuficienţa circulatorie la făt pe parcursul sarcinii. În: Anale Ştiinţifice, USMF “Nicolae Testemiţanu”, 2006, vol. V, ed. VII, p. 45-50.
20. Paladi G. ş.a. Retardul de dezvoltare intrauterină al fătului. Chişinău: Tipografia Sirius, 2012, 160 p.
21. Paladi G., Iliadi C. Retardul de dezvoltare intrauterină (RDIU) al fătului şi influenţa lui asupra indicilor perinatali. În: Buletin de Perinatologie, 2005, no. 1, p. 61-66.
22. Paladi G., Tabuica U., Iliadi C. Retardul de dezvoltare intrauterină (RDIU) al fătului: aspecte contemporane de diagnostic şi metoda optimă de finalizare a sarcinii. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei, Ştiinţe Medicale, 2007 no. 2(11), p.47-54.
23. Rotaru N., Fuior-Bulhac L. Ultrasound changes in fetal intrauterin retardation (IUGR) (e-poster). În: European Congress of Radiology, Vienna, Austria, March 1-5, 2012. (http://dx.doi.org/10.1594/ecr2012/C-1483). (vizitat 15.07.2013)
24. Siniţina L., Fuior L. ş.a. Particularităţi morfologice macroscopice ale complexului placentar în retradul de creştere intrauterină a fătului. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2014, vol.1(42), p. 55-62.
25. Siniţîna L., Fuior-Bulhac L. ş.a. Evaluarea matematică a modificărilor circulatorii morfofuncţionale şi dopplerografice ale complexului placentar al nou-născuţilor prematuri cu retard de dezvoltare intrauterină. În: Buletin de perinatologie 2014, vol. 2(62), p. 43-50.
26. Spinei L. Metode de cercetare şi de analiză a stării de sănătate. Chişinău,2012, 511p.
27. Stratulat P. ş.a. The experience of the implementation of perinatal audit in Moldova. În: BJOG 2014; 121 (Suppl. 4): 165–169.
28. Stratulat P. Nivelul mortalităţii şi morbidităţii copiilor cu retard de creştere intrauterină în Republica Moldova. În: Buletin de perinatologie, 2005, no.4, p. 3-14.
29. Stratulat P. ş.a. Incidenţa retardului de dezvoltare intrauterină în centrul peirnatal de nivelul III - IMSP ICŞDOSMşiC. Materialele conferinţei a III-a pe medicină perinatală 2006. În: Buletin de perinatologie. Nr. 3. 2006, p. 128-132.
30. Stratulat P., Curteanu A., Caraus T. P113 The impact of intrauterine growth restriction on early neonatal death within the implimentation of confidential enquiry of perinatal deaths.

În: First International Conferenceon fetal growth. Programme and Abstracts 12 – 15 September 2012, Birmingham, UK www.fetalgrowth.org p. 32.

31. Stratulat P., Fuior-Bulhac L., Cozma D. Valoarea ecografiei în prognozarea rezultatelor perinatale la fetuşii diagnosticaţi cu retard de creştere intrauterină. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale, 2012, vol. 4(36), p. 140-145.
32. Tabuica U., Iliadi C. Operaţia cezariană în caz de retard de dezvoltare intrauterină a copilului (RDIU). În: Buletin de Perinatologie, 2004, no. 2-3, p. 143-144.
33. Абрамченко В.В., Шабалов Н.П. Клиническая перинатология. Петрозаводск: Интеллект, 2004. 424 с.
34. Аронскинд Е.В. и др. Клинико-нейросонографические характеристики формирования перивентрикулярных лейкомалаций у недоношенных детей. В: Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2006, Т. 51, № 5, с. 22-24.
35. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. - М.: Триада-Х, 2001. 640 с.
36. Дементьева Г.М. Дифференциальная оценка детей, с низкой массой при рождении. В: Вопросы охраны материнства и детства, 1981, № 2, с. 15-20.
37. Зайко Н.Н., Быц Ю.В. Патологическая физиология. М.: Мед – пресс-информ, 2004. 635 с.
38. Ибрагимов Р.Р., Ибрагимова З.Г. Гипотрофия плода. Динамика фетометрических параметров при различных формах гипотрофии, точность определения срока беременности по данным фетометрии. В: Пренатальная диагностика, 2004, Т.3, № 1, с.48-52.
39. Ищенко Б.И. и др. Ультразвуковое обследование урологических больных. Санкт-Петербург. ЭЛБИ-СПб, 2005. 7 с.
40. Медведев М.В. и др. Ультразвуковая фетометрия: Справочные таблицы и номограммы. М.:Реал Тайм, 2007. 60 с.
41. Медведев М.В. и др. Ультразвуковая фетометрия: Справочные таблицы и номограммы. М.:Реал Тайм, 2004. 80 с.
42. Медведев М.В. Основы Допплерографии в Акушерстве. М.:Реал Тайм, 2007. 72 с.
43. Медведев М.В. Основы ультразвукового исследования в акушерстве. М.:Реал тайм, 2006. 96 с.
44. Медведев М.В. Допплеровские исследования кровотока в ранние сроки беременности. Маточные артерии. В: Пренатальная диагностика, 2003, Т. 2, №4, с. 255-263.

45. Медведев М.В., Юдина Е.В. Задержка внутриутробного развития плода. М.: Реальное время, 1998. 208 с.
46. Милованов А.П., Савельев С. В. Внутриутробное развитие человека. М.: МДВ, 2006. 384 с.
47. Обоскалова Т.А. Структура и причины перинатальной смертности недоношенных. В: Акушерство и гинекология, 2005, № 5, с. 61-62.
48. Погребная И. А. Прогнозирование течения родов у беременных женщин, проживающих в условиях антропогенного загрязнения, на основании изучения клинико-морфологического состояния фетоплацентарного комплекса при доношенной беременности. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук, Оренбург, 2006. 76 с.
49. Полянин А.А., Коган И.Ю. Венозное кровообращение плода при нормально протнкающей и осложненной беременности. СПб.: Петровский фонд, 2002. 158 с.
50. Савельева Г.М. и др. Плацентарная недостаточность. М, «Медицина», 1991. 276 с.
51. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Баев О.Р. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, акушерская тактика. В: Материалы V Российского форума ≪Мать и дитя≫. М., 2003, с. 222-225.
52. Федорова М.В., Сичинава Л.Г., Клименко П.А. Плацентарная недостаточность и методы ее терапии. В: Акуш. и гин., 1996, с. 35-39.
53. Фуйор-Булхак Л. Сравнительный анализ допплерографии сосудов плода при ЗВРП с результатами кислотно-щелочного баланса новорожденных. Тезисы докладов XII съезда Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологи. Небуг. 17-21 сентября 2012. В: Пренатальная диагностика, 2012, Т 11, №3, с. 283-284.
54. Хамадьянов У.Р., Галлеев Э.М. Выбор рациональной тактики досрочного родоразрешения при ОПГ-гестозе средней степени тяжести резистентном к терапии. В: Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, 1996, № 3, с. 56-58.
55. Хитров М.В. Комплексная оценка гемодинамики матери и плода в прогнозе исходов беременности высокого риска. Дис. Д.м.н. Ярославская государственная медицинская академия, 2005. 359 с.
56. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х, 2005. 816 с.

57. Albages G et al. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks gestation. In: Obstet Gynecol. 2000, no. 96(4), p.559-564.
58. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. In:Cochrane Database Syst Rev, 2010; CD007529
59. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction; ACOG practice bulletin no. 12. Washington, DC:ACOG; 2000.
60. Anju S., Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. In: Curr Obstet Gynecol Rep, 2013, no. 2, p. 102-111.
61. Arbeille Ph. et al. Cerebral and umbilical Doppler in the prediction of fetal outcome. In: Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2005, ISBN: 978-3-540-23088-5, p 177-197
62. Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. In: J Perinat Med., 1990, no. 18(3), p. 165-172.
63. Arroyo JA, Winn VD. Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta. In: Semin Perinatol, 2008, no. 32, p. 172-177.
64. Banks EH, Miller DA. Perinatal risks associated with borderline amniotic fluid index. In: Am J Obstet Gynecol, 1999, 180(6 Pt 1), p. 1461-1463.
65. Baschat A. A. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. In: Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2004, vol. 23, Issue 2, p. 111-118.
66. Baschat A. A. et al. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. In: American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004, no. 191(1), p. 277-284.
67. Baschat A. A. et al. Umbilical Artery Doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. In: Am J Obstet Gynecol, 2000, 182 (1 Pt 1), p. 154-158.
68. Baschat A. A. et al. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. In: Ultrasound Obstet Gynecol, 2000, no. 16(5), p. 407-413.
69. Baschat A. A. Fetal responses to placental insufficiency: an update. In: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2004, vol. 111, Issue 10, p. 1031-1041.
70. Baschat A. A. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. In: Ultrasound Obstet Gynecol., 2003, no. 21, p. 1-8.

71. Babbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Normal and Problem Pregnancies. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. 1223 p.
72. Bellotti M et al. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. In: Am J Obstet Gynecol, 2004, no. 190, p. 1347-1358.
73. Benavides-Serralde A et al. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different stages of umbilical artery flow deterioration: new fetal cardiac and brain parameters. In: Gynecol Obstet Invest., 2011, no. 71(4), p. 274-280.
74. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. In: Am J Obstet Gynecol., 2012, no. 206(4). p. 300-308.
75. Beurett N., Vial Y. Umbilical Doppler, IUGR and neonatal mortality and morbidity. In: Ultrasound Obstet. Gynec., 2003, vol. 22, no. 1, p. 31.
76. Bilardo CM et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. In: Ultrasound Obstet Gynecol, 2004. no. 23, p. 119-125.
77. Biswas S, Ghosh SK. Gross morphological changes of placentas associated with intrauterine growth restriction of fetuses: a case control study. In: Early Hum Dev., 2008, no. 84(6), p. 357-362.
78. Borowicz Pawel P. et al. Placental growth throughout the last two thirds of pregnancy in sheep: vascular development and angiogenic factor expression. In: Biology of Reproduction, 2007, vol. 76, no. 2, p. 259-267.
79. Brar H. Reverse end - diastolic flow velocity on umbilical artery velocimetry in high risk pregnancy outcome. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 2002, V. 159, No. 3, p. 559-561.
80. Brouillette R. T., Waxman D. H. Evaluation of the newborn's blood gas status. In: Clinical Chemistry, 1997, vol. 43, no. 1, p.215-221.
81. Chauhan SP et al. Intrauterine growth restriction and oligohydramnios among high-risk patients. In: Am J Perinatol., 2007, no. 24(4), p. 215-221.
82. Chauhan SP et al. Accuracy of sonographically estimated fetal weight with and without oligohydramnios. A case-control study. In: J Reprod Med., 1999, no. 44(11), p. 969-973.
83. Chen HY et al. Aberrant fetal growth and early, late, and postneonatal mortality: an analysis of Milwaukee births, 1996–2007. In: Am J Obstet Gynecol, 2011, vol. 204, Issue 3, p. 261.

84. Chun L., Kee-Hak L., Ananth Karumanchi S. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. In: Hypertension, 2005, no. 46, p. 1077-1085.
85. Cosmi E. et al. Consequences in infants that were intrauterine growth restricted. In: Journal of Pregnancy,2011, vol. 2011, Article ID 364381, 6 p.
86. Cosmi E. et al. Timing of delivery of IUGR fetuses on the basis of hemodynamic changes. Poster abstracts P05.25.14. In: Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2004, vol. 24, Issue 3, p. 302.
87. Cosmo Y. C. et al. Doppler velocimetry of ductus venous in preterm fetuses with brain sparing effect:neonatal outcome. In: Journal of Prenatal Medicine, 2012, no. 6(3), p. 40-46.
88. Cox P., Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. In: Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2009, no. 23(6), p. 751-764.
89. Cruz-Lemini M. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. In: Fetal Diagn Ther., 2012, no. 32(1-2), p. 116-22.
90. Cruz-Martinez R et al. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status interm small-for-gestation-al-age fetuses. In: Obstet Gynecol, 2011, no. 117, p. 618-626.
91. Cuttini M., Cortinovis I., Bossi A., Vonferrweid U. Proportionality of small for gestational age babies as a predictor of neonatal mortality and morbidity. In: Paediatr. Perinat. Epidemiol., 2001, no. 5, p. 56-63.
92. Deshmukh A., Soni N., Gokhale S. Significance of umbilical artery Doppler velocimetry in the perinatal outcome of the growth restricted fetuses. In: The Journal of Obstetrics and Gynecology of India, 2010, vol. 60, Issue 1, p. 38-43.
93. Diderholm B. Perinatal energy metabolism with reference to IUGR&SGA: Studies in pregnant women & newborn infants. In: Indian J Med Res, 2009, no. 130, p 612-617.
94. Dikshit S. Viewpoint Fresh look at the doppler changes in pregnancies with placental-based complications. In: Journal of Postgraduate Medicine, 2011, vol. 57, no. 2, p. 138-140.
95. Ebbing C. S. Rasmussen T. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. In: Kiserud Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2007,vol. 30, Issue 3, p. 287-296.

96. Fabrício da Silva C. et al. Which is the best period to perform uterine artery Doppler in the prediction of pregnancy complications? In: Radiol Bras, 2006, vol. 39, no. 2, p. 46.
97. Fardiazar Z. et al. Comparison of fetal middle cerebral arteries, umbilical and uterin artery color Doppler ultrasound with blood gas analysis in pregnancy complicated by IUGR. In: Archive of SID Iran J Reprod Med, 2013,vol. 11, no. 1, p. 47-52.
98. Ferrazzi E et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. In: Ultrasound Obstet Gynecol, 2002, no. 19, p. 140-146.
99. Figen B. et al. Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis. In: Diagnostic Pathology, 2010, no. 5, p. 1-7.
100. Figueras F. et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. In: Ultrasound Obstet Gynecol., 2009, no.33(1), p. 39-43.
101. Figueras F. et al. Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customised birthweight centiles: population-based study. In: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2008, vol. 115, Issue 5, p. 590-594.
102. Fitz Gerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. In: BMJ, 1977; no. 2, p. 1450–1451.
103. Fenton T.R. *BMC Pediatrics* 2003 **3**:13 http://www.biomedcentral.com/1471-2431/3/13
104. Galan HL. Timing delivery of the growth-restricted fetus. In: Semin Perinatol., 2011, no. 35(5), p. 262-269.
105. Ghosh G. S., Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses. In: BJOG., 2009, no. 116(3), p. 424-430.
106. Gramellini D et al. Alteration of the amniotic fluid and neonatal outcome. In: Acta Biomed Ateneo Parmense 2004, no. 75, Suppl 1, p. 71-75.
107. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. In: Radiology, 1984, no 152, p. 497-501.
108. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: A sonographic weight standart. In: Radiology, 1991, no. 181. p. 129-133.
109. Hadlock FP. Sonographic estimation of fetal age and weight. In: Radiol Clin North Am, 1990; no 28, p.39-50.

110. Hanif F, Drennan K, Mari G. Variables that affect the middle cerebral artery peak systolic velocity in fetuses with anemia and intrauterine growth restriction. In: Am J Perinatol., 2007, no. 24(8), p. 501-505.
111. Harman CR, Baschat AA. Arterial and venous Dopplers in IUGR. In: Clin Obstet Gynecol, 2003, no. 46(4), p. 931-946.
112. Harrington K et al. The value of uterine artery Doppler in the prediction of uteroplacental complications in multiparous women. In: Ultrasound Obstet Gynecol., 2004, no. 23(1), p. 50-55.
113. Hua M et al. Single umbilical artery and its associated findings. In: Obstet Gynecol, 2010, no. 115(5), p. 930-934.
114. Hutter D., Kingdom J., Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system. Review Article. In: International Journal of Pediatrics, 2010, vol. 2010, 9 p.
115. Ihab Serag Allam. Prediction of neonatal acidosis by ductus venosus Doppler pattern in high risk pregnancies. In: Middle East Fertility Society Journal, 2013, vol. 18, Issue 1, p. 47-52.
116. Ito Y et al. Hypoxia-inducible factor regulates expression of surfactant protein in alveolar type II cells in vitro. In: Am J Respir Cell Mol Biol., 2011, no. 45(5), p. 938-945.
117. Jayprakash S. Sonography markers of chromosomal abnormality in second trimester. In: Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2010, no. 4(4), p. 337-347.
118. Jose M C., Figueras F., Meler E. Ultrasound and Doppler management of intrauterine growth restriction. In: Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2010, no. 4(3), p. 259-274.
119. Kaponis A. et al. The Importance of venous Doppler velocimetry for evaluation of intrauterine growth restriction. In: J Ultrasound Med, 2011, no. 30, p. 529-545.
120. Karsdorp V.H. et al. Placenta morphology and absent or reversed end diastolic flow velocities in the umbilical artery: a clinical and morphometrical study. In: Placenta, 1996, no. 17, p. 393-399.
121. Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. In: Ultrasound Obstet Gynecol, 1997; no.9, p. 271-286.
122. Kleiner-Assaf A, Jaffa AJ, Elad D. Hemodynamic model for analysis of Doppler ultrasound indexes of umbilical blood flow. In: Am J Physiol, 1999, no. 276, p. 2204-2214.

123. Krebs C et al. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. In: Am J Obstet Gynecol., 1996; no. 175, p. 1534-1542.
124. Kristen J. Bubb et al. Intrauterine growth restriction delays cardiomyocyte maturation and alters coronary artery function in the fetal sheep. In: J Physiol, 2007, no. 578(Pt3), p 871–881.
125. Kuo-Gon W., Chen-Yu C., Yi-Yung C. The effects of absent or reversed end-diastolic umbilical artery Doppler flow velocity. In: Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2009, vol. 48, Issue 3, p. 225-231.
126. Kurjak A., Chervena F. A. Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, New Delhi: Jaypee Brothers Medical Pub, 2011. 1022 p.
127. Kurjak A. Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Pub, 2008. 1010 p.
128. Kurmanavicius J. et al. Reference resistance indices of the umbilical, fetal middle cerebral and uterine arteries at 24-42 weeks of gestation. In: Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 1997,vol. 10, no. 2, p. 119.
129. Lakhkar BN, Rajagopal KV, Gourisankar PT. Doppler prediction of adverse perinatal outcome in PIH and IUGR. In: Gynaecology and Obstetrics, 2006, vol. 16, Issue 1, p. 109-116.
130. Lausman A. et al. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. In: J Obstet Gynaecol Can, 2012, no. 34(1), p. 17-28.
131. Louey S., Cock M.L., Harding R. Postnatal development of arterial pressure: influence of the intrauterine environment. In: Arch Physiol Biochem, 2003, no. 111(1), p. 53-60.
132. Lucy E. et al. Intrauterine growth restriction and placental location. In: Ultrasound Med, 2007, no. 26, p. 1481-1489.
133. Magann E.F. et al. Second trimester placental location as a predictor of an adverse pregnancy outcome. In: J Perinatol, 2007, no. 27, p. 9-14.
134. Malamitsi-Puchner A., Nikolaou K.E., Puchner K-P. Intrauterine growth restriction, brain-sparing effect, and neurotrophins. In: Annals of the New York Academy of Sciences, 2006, vol. 1092, p. 293-296.
135. Mandruzzato G. Guidelines for intrauterine growth restriction and chronic fetal hypoxaemia. In: TMJ, 2009, vol. 59, no. 2, p. 152-160.

136. Mandruzzato G. Assessment of chronic fetal hypoxaemia. In: Timisoara Medical Journal, 2009,no 2, p.148-151.
137. Manning F. A. Fetal biophysical profile: a critical appraisal. In: Clin Obstet Gynecol, 2002, no. 45, p. 975-85.
138. Marconi A. M. et al. Lactacidemia in intrauterine growth restricted (iugr) pregnancies: relationship to clinical severity, oxygenation and placental weight. In: Pediatric Research, 2006, no.59, p. 570-574.
139. Mari G., Jason Picconi. Doppler vascular changes in intrauterine growth restriction. In: Seminars in Perinatology, 2008, vol. 32, Issue 3, p. 182-189.
140. Marsoosi V. Retrograde ductus venosus atrio-wave as a specific predictor of perinatal mortality: a case report. In: Acta Medica Iranica, 2005, vol. 43, no. 4, p. 46.
141. Maulik D, Evans JF, Ragolia L: Fetal growth restriction: Pathogenic mechanisms. In: Clin Obstet Gynecol, 2006, no. 49, p. 219-227.
142. Mc Intire DD, et al. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. In: N Engl J Med, 1999; no. 340, p. 1234-1238.
143. Militello M. et al. Obstetric management of IUGR. In: J Prenat Med., 2009, no. 3(1), p. 6-9.
144. Mitko J. I., Lazarevski S., Popovic M. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in prediction of adverse outcome in intrauterine growth retarded fetuses. In: Gynaecol Perinatol, 2005, no. 14(3), p. 133-139.
145. Mohammad-Kazem T. et al. Doppler waveform indices of fetal middle cerebral artery in normal 20 to 40 weeks pregnancies. In: Archives of Iranian Medicine, 2009, vol. 12, no. 1, p. 29-34.
146. Morsing E. et al. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. In: Pediatrics, 2011,vol. 127, no. 4, p. 874-882 .
147. Myatt L. et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. In: Obstet Gynecol., 2012, no. 120(4), p. 815-822.
148. Nicolaides K.H., et al. Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sigh of fetal hypoxia and acidosis. In: Brit. Med. J., 1998, vol. 297, p. 1026-1027.
149. Noelle M., Daniel B. Hardy. The fetal origins of the metabolic syndrome: can we intervene? In: Journal of Pregnancy, 2012, vol. 2012, p. 77-87.
150. Odibo AO et al. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. In: Am J Perinatol, 2006, no. 23(5), p. 325-328.

151. Papageorghiou AT, Yu CKH, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. In: Best Pract Res Clin Obstet Gynecol., 2004, no.18, p. 383-396.
152. Paulin F.. Szabo I., Rigo J. SGA or LBW fetuses are better predicted by the cerebral-uterine Doppler ratios? In: Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2004, sup.1, p. 172.
153. Philipson EH, Sokol RJ, Williams T. Oligohydramnios: Clinical associations and predictive value for intrauterine growth retardation. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1983, vol. 146, no. 3, p. 271-278.
154. Picconi J. L. et al. Ductus venosus SIA Index and a-wave reversed flow in severely premature growth-restricted fetuses. In: Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2008, vol. 32, Issue 3, p. 281.
155. Picconi J. L., Hanif F, Drennan K. The transitional phase of ductus venosus reversed flow in severely premature IUGR fetuses. In: Am J Perinatol., 2008, no. 25(4), p. 199-203.
156. Pijnenborg R., Vercruysse L., Carter A.M. Deep trophoblast invasion and spiral artery remodelling in the placental bed of the chimpanzee. In: Placenta, 2011, no. 32(5), p. 400-408.
157. Potts P et al. The effect of carbon dioxide on Doppler flow velocity waveforms in the human fetus. In: J Dev Physiol, 1992, no.17, p. 119-123.
158. Proctor LK et al. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. In: Ultrasound Obstet Gynecol., 2009, no. 34(3), p. 274-82.
159. Puccio Giuseppe et al. Intrauterine growth restriction and congenital malformations: a retrospective epidemiological study. In: Italian Journal of Pediatrics, 2013, p. 39-23.
160. Ritter S, Jörn H, Weiss C. Importance of ductus venosus Doppler assessment for fetal outcome in cases of intrauterine growth restriction. In: Fetal Diagn Ther., 2004, no. 19(4), p. 348-355.
161. Rocha C. O., Bittar R. E., Zugaib M. Clinical study neonatal outcomes of late-preterm birth associated or not with intrauterine growth restriction. In: Obstetrics and Gynecology International, 2010, Volume 2010, 5 p.
162. Ronald S. Gibbs. Danforth's Obstetrics and Gynecology, 2008. 1080 p.
163. Roseli M. et al. Doppler velocimetry of the fetal middle cerebral artery and other parameters of fetal well-being in neonatal survival during pregnancies with placental insufficiency. In: Rev. Assoc. Med. Bras., 2013, vol.59, no.4, p. 392-399.

164. Rossi A. C., Prefumo F. Perinatal outcomes of isolated oligohydramnios at term and post-term pregnancy: a systematic review of literature with meta-analysis. In: European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2013, vol. 169, Issue 2, p. 149-154.
165. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (http:// www.rcog.org.uk/womens-health/investigation-and-managementsmall- gestational-age-fetus-green-top-31). 2002. (Accessed 25 Dec 2012)
166. Rueda-Clausen C. F., Jude S. Morton, Sandra T. Davidge Effects of hypoxia induced intrauterine growth restriction on cardiopulmonary structure and function during adulthood. In: Cardiovascular Research, 2009, no. 81, p. 713–722.
167. Ruth D. Nass, Yitzchak F. Cognitive and Behavioral Abnormalities of Pediatric Diseases. - Oxford University Press, 2010. 673 p.
168. Sabine J. Roza et al. What is spared by fetal Brain-Sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. In: Am. J. Epidemiol, 2008, no. 168 (10), p. 1145-1152.
169. Sankaran S, Kyle PM. Aetiology and pathogenesis of IUGR. In: Best Pract Res Clin Obste Gynaecol., 2009, no. 23(6), p. 765-777.
170. Scifres Christina M., Nelson Michael. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death. In: The Journal of Physiology, 2009, no. 587, p. 3453-3458.
171. Shahina B. et al. Color doppler evaluation of cerebral-umbilical pulsatility ratio and its usefulness in the diagnosis of intrauterine growth retardation and prediction of adverse perinatal outcome. In: Obstetric Imaging, 2010, vol. 20, Issue 1, p. 20-25.
172. Shanks A. et al. Assessing the optimal definition of oligohydramnios associated with adverse neonatal outcomes. In: JUM, 2011, vol. 30, no. 3, p. 303-307.
173. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, et al. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. In: Am J Obstet Gynecol, 1982, no. 142, p. 47-54.
174. Sheppard BL, Bonnar J. An ultrastructural study of utero-placental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. In: Br J Obstet Gynaecol, 1981, no.88, p. 695-705.
175. Shimon D. Evaluation of fetal cerebrovascular circulation and brain development: the role of ultrasound and Doppler. In: Seminars in Perinatology, 2009, no. 33(4), p. 259-269.

176. Silverman W. A., Andersen D. H. Controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. In: Pediatrics, 1956, no. 17, p. 1-10.
177. Smith JF Jr. Fetal health assessment using prenatal diagnostic techniques. In: Curr Opin Obstet Gynecol, p.152-156.
178. Sohn Ch et al. Doppler Ultrasound in Gynecology and Obstetcs. Stuttgart: Thieme, 2011. 1006 p.
179. Sorensen A. et al. Left–right difference in fetal liver oxygenation during hypoxia estimated by BOLD MRI in a fetal sheep model. In: Ultrasound Obstet Gynecol, 2011, no. 38, p. 665-672.
180. Srinivas S. K. et al. Rethinking IUGR in preeclampsia: dependent or independent of maternal hypertension?. In: J Perinatol, 2009, no. 29(10), p. 680-684.
181. Steven G. Gabbe et al. Obstetics: normal, and problem pregnancies. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2012. 1272 p.
182. Suhag A., Berghella V. Intrauterine growth restriction (IUGR): etiology and diagnosis. In: Current Obstetrics and Gynecology, 2013, vol. 2, Issue 2, p 102-111.
183. Tenorio V. et al. Neurological damage prediction by fetal Doppler parameters in intrauterine growth restricted preterm infants. In: Pediatric Research, 2010, no. 68, p. 104-105.
184. Todros T et al. Umbilical Doppler waveforms and placental villous angiogenesis in pregnancies complicated by fetal growth restriction. In: Obstet Gynecol., 1999, no. 93, p. 499-503.
185. Turan O. M. et al. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. In: Ultrasound Obstet Gynecol, 2011, no. 38, p. 295-302.
186. Turan O. M. et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. In: Ultrasound Obstet Gynecol, 2008, no. 32, p. 160-168.
187. Wet Susan et al. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. In: Journal of Perinatology, 2004, no. 24, p. 435-440.
188. William J. Weiner, Eduardo Tolosa. Hyperkinetic mouvement disorder. Amsterdam: Elsevier, 2011. 768 p.

189. Zeitlin J et al. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. In: Br J Obstet Gynaecol, 2000, no. 107, p. 750-758.
190. Zhang I., Bowes WA. Birth weight-for-gestational-age patterns by race, sex, and parity in the United States population. In: Obstet. Gynecol., 2000, no. 86, p. 200-208.

Anexa 1.

Chestionarul

1. Numărul fişei_____
2. Vârsta gravidei_____ani
3. Statutul social: funcţionar□ casnică□ muncitor□
4. Paritatea sarcinii_____
5. Paritatea naşterii_____
6. Prezenţa afecţiunilor renale: da□ nu□
7. Prezenţa suspecţiei la infecţie intrauterină: da□ nu□
8. Pezenţa anemiei: da□ nu□
9. Prezenţa afecţiunilor autoimune: da□ nu□

   Daca da, atunci care

   _____

   _____

   _____
10. Afecţiuni cardiace: da□ nu□

    Daca da atunci care

    _____

    _____

    _____
11. Antecedente obstetricale agravante: da□ nu□

    Daca da atunci care

    _____

    _____

    _____
12. Preeclampsia: da□ nu□

    Dacă da atunci: severă□ medie□ uşoară□
13. Afecţiuni ginecologice: da□ nu□
14. Daca da atunci care

    _____

    _____

    _____

15. Vârsta gestaţională_____s.a. <28s.a. □ 28-32+6s.a.□ 33-36+6s.a.□
16. Valoarea circumferinţei craniene (CC)_____mm corespunde percentilei ≥10□ 5-10□ 3-5□ <3□
17. Valoarea lungimii femurului (FL)_____ mm corespunde percentilei ≥10□ 5-10□ 3-5□ <3□
18. Valoarea circumferinţei abdomenului (CA)_____mm corespunde percentilei ≥10□ 5-10□ 3-5□ <3□
19. Numărul de săptămâni cu cît întîrzie CA faţă de VG_____ <2□ 2-4□ >4□
20. Forma RCIU a fătului: simetric□ asimetric□

21. MEF _____g
22. Masa la naştere_____g
23. Percentila MEF pentru VG: <3□ 3-5□ 5-10□ ≥10□
24. RCIU confirmat postnatal: da□ nu□
25. Diferenţa de între MEF şi masa reală_____g
26. Doppler artera ombilicală PI_____RI_____S/D_____fluxuri critice nu□ da□ _____
    PI sporit: da□ nu□ RI sporit: da□ nu □
27. Doppler arterele uterine: st PI_____RI_____S/D_____ fluxuri critice nu□ da□
    dr PI_____RI_____S/D_____ fluxuri critice nu□ da□
    PI st sporit: da□ nu□ RI st sporit: da□ nu□ PI dr sporit: da□ nu□ RI dr sporit: da□ nu□
    Media PI _____ sporit: da□ nu□ Media RI_____ sporit: da□ nu□
28. Doppler artera cerebrală medie (ACM): PI_____RI_____S/D_____
    PI redus: da□ nu□ RI redus: da□ nu□
29. Pseudonormalizare pe ACM: da □ nu □
30. Doppler aorta: PI_____RI_____S/D_____
    PI sporit: da□ nu□ RI sporit: da□ nu□ fluxuri critice: da□ nu□
31. Ductul Venos: PI_____RI_____S/D_____

Fluxuri critice: nul - da □ nu □, revers - da □ nu □

32. Raportul cerebro-placentar (RCP): RCP (PI)_____RCP (RI)_____
33. Raportul cerebro-aortal (RCAo): RCAo (PI)_____RCAo (RI)_____
34. Raportul aorto-placentar (RAoP): RAoP (PI)_____RAoP (RI)_____
35. Gradul insufucienţei circulatorii: 0 □ IA □ IB □ II □ III □
36. Localizarea placentei: anterior □ posterior □ praevia □
37. Gradul de maturizare al placentei: 0 □ I □ II □ III □ grosimea placentei_____mm
38. Indicele amniotic_____ mm, volum lichid: sporit □ normal □ redus □
39. Modalitatea de naştere: operaţie cezariană □ per vias naturalis□
40. Ruperea prematură a membranelor: da □ nu □
41. Inducerea naşterii: da □ nu □
42. Decolarea placentei normal inserate: da □ nu□
43. Sexul nou-nascutului: masc □ fem □
44. Scor Apgar: 1 minut_____5 minut_____
45. Secţia unde a fost internat nou-născutul: RTI □ FNN □
46. Sindrom detresă respiratorie: da □ nu □

    Daca da, forma: debut □ uşor □ mediu □ grav □
47. Gradul de prematuritate: 1 □ 2 □ 3 □ 4 □
48. Deces neonatal precoce: da □ nu □
49. Date pentru hipoxie cronică intrauterină: da □ nu □

    Daca da, atunci forma: compensată □ subcompensată □ decompensată □
50. Date pentru acidoză metabolică: da □ nu □
51. Suport respirator: nu □ da<3 zile□ da=3 zile □ da>3 zile □
52. Hipotonie: da □ nu □
53. Hipoglicemie: da □ nu □
54. Intoleranţă alimentară: da □ nu □
55. Morbiditatea: sepsis neonatal precoce: da □ nu □, pneumonie: da □ nu □

    hemoragie gastrică: da □ nu □, BMH : da □ nu □

    soc septic: da □ nu □, icter: da □ nu □, TTNN: da □ nu □

    HIV: da □ nu □, apnea prematurului : da □ nu □

Anexa 2.

Valorile parametrilor fetometrici în funcţie de vârsta gestaţională în loturile comparate

Vârsta gestaţională s.a.	Lotul de bază	Lotul de control		
	Media± ES	Media±ES	t	p
CC				
<28	222,5±11,33(210-239)	241,8±7,28 (228-249)	1,44	p>0,05
$28\text{-}32^{+6}$	266,0±20,80(208-309)	286,3±11,53 (257-319)	0,85	p>0,05
$33\text{-}36^{+6}$	295,4±18,63 (248-331)	313,3±10,69 (292-343)	0,83	p>0,05
FL				
<28	43,3±5,43 (37-50)	48,2±2,99 (43-51)	0,78	p>0,05
$28\text{-}32^{+6}$	53,1±4,87 (40-60)	59,3±3,12 (51-64)	1,07	p>0,05
$33\text{-}36^{+6}$	62,2±4,93 (48-70)	66,9±3,09 (60-72)	0,82	p>0,05
CA				
<28	182,2±4,48(155-201)	212,7± 3,68 (199-227)	5,26	p<0,001
$28\text{-}32^{+6}$	223,9±7,74(173-253)	265,4±6,01 (237-305)	4,22	p<0,001
$33\text{-}36^{+6}$	259,7± 9,88 (207-291)	300,1± 10,26 (267-334)	2,84	p<0,01

Anexa 3.

Tabelul A3.1 Importanţa diverşilor parametri statistici pentru prognozarea RCIU a fătului în funcţie de valorile indicatorilor fetometrici şi vârsta gestaţională

CC %	≥10%	10-5%	5-3%	<3%
Se (%)	26,6	82,4	100,0	100,0
Sp (%)	4,1	53,8	55,2	61,7
VPP (%)	58,6	12,6	15,3	35,1
VPN (%)	2,6	97,4	100,0	100,0
RP (+)	0,28	1,71	2,23	2,61
RP (–)	18,9	0,33	0,0	0,0

CA %	≥10%	10-5%	5-3%	<3%
Se (%)	0,0	90,0	100,0	100,0
Sp (%)	1,9	57,9	59,2	74,8
VPP (%)	0,0	17,8	20,8	61,4
VPN (%)	1,7	98,3	100,0	100,0
RP (+)	0,0	2,14	2,45	3,97
RP (–)	52,63	0,17	0,0	0,0

FL %	≥10%	10-5%	5-3%	<3%
Se (%)	36,3	100,0	100,0	100,0
Sp (%)	0,0	50,7	54,5	56,9
VPP (%)	59,5	7,2	12,6	20,7
VPN (%)	0,0	100,0	100,0	100,0
RP(+)	0,36	2,03	2,20	2,32
RP (–)	0,0	0,0	0,0	0,0

Tabelul A3.2 Corelaţia dintre indicatorii statistici al CA cu vârsta gestaţională în prognozarea RCIU

Vârsta gestaţională corelată la CA (%)	<28 s.a.	$28\text{-}32^{+6}$ s.a.	$33\text{-}36^{+6}$ s.a.
Se (%)	50,0	58,1	67,7
Sp (%)	36,2	33,8	42,9
VPP (%)	4,3	32,9	60,0
VPN (%)	92,7	56,1	51,2
RP (+)	0,78	0,88	1,19
RP (–)	1,38	1,24	0,75

Anexa 4.

Influenţa deficitului de masă de diferit grad asupra scorului Apgar

Rezultatul perinatal		MEF lotul de bază		
		<3%	3-5%	5-10%
1. scor Apgar primul minut	≥7	29**** 28,4±4,46%	13#### 12,7±3,29%	8&&&& 7,8±2,66%
	6-5	34* 33,3±4,67%	6## 5,9±2,33%	6&& 5,9±2,33%
	≤4	5* 4,9±2,14%	1# 0,9±0,94%	0
2. scor Apgar al 5-lea minut	≥7	50**** 49,0±4,95%	18#### 17,6±3,77%	11&&&& 10,8±3,07%
	6-5	16** 15,7±3,60%	2# 1,9±1,35%	3& 2,9±1,66%
	≤4	2* 1,9±1,35%	0	0

*La/L0: * p>0,05 **p<0,05 ****p<0,001

Anexa 5.

Media parametrilor velocimetrici în artera ombilicală în funcţie de vârsta gestaţională

Vârsta gestaţională s.a.	Lotul $_1$ (n_1=111)	Lotul $_0$ (n_0=116)	p
	MediaPI A omb±valoarea de sus şi cea de jos	Media PI A omb±valoarea de sus şi cea de jos	
total	3,11±0,6 (0,53-62,29)	1,03±0,3 (0,55-2,99)	<0,05
1. <28	9,15± 1,7 (0,53-26,81)	1,1± 0,26 (0,68-1,39)	<0,001
2. 28-32^{+6}	4,22± 0,87 (0,88-62,29)	1,08 ± 0,38 (0,59-2,99)	<0,01
3.33-36^{+6}	1,76± 1,35 (0,66-9,98)	0,98 ±0,199 (0,55-1,57)	>0,05

Vârsta gestaţională s.a.	Lotul $_1$ (n_1=111)	Lotul $_0$ (n_0=116)	p
	MediaRI A omb ± valoarea de sus şi cea de jos	Media RI A omb±valoarea de sus şi cea de jos	
total	0,83 ±0,22 (0,4-1,49)	0,6±0,1 (0,39-0,86)	>0,05
1. <28	1,035 ±0,34 (0,4-1,35)	0,69 ±0,085 (0,52-0,75)	>0,05
2. 28-32^{+6}	0,9 ±0,236 (0,58-1,49)	0,65 ±0,097 (0,45-0,86)	>0,05
3.33-36^{+6}	0,76±0,16 (0,48-1,24)	0,6±0,09 (0,39-0,85)	>0,05

Anexa 6.

Valoarea indicatorilor velocimetrici în artera cerebrală medie în dependenţă de VG

ACM (PI)

Vârsta gestaţională s.a.	Lotul $_1$(n_1=111)	Lotul $_0$ (n_0=116)	p
	Media PI ±valoarea de sus şi cea de jos	Media PI±valoarea de sus şi cea de jos	
Total	1,6±0,39 (0,86-3,05)	1,9±0,21 (1,53-3,01)	>0,05
1. <28	1,51±0,77 (0,99-3,05)	1,9±0,1 (1,73-2,05)	>0,05
2. 28-32^{+6}	1,57±0,3 (1,04-2,27)	1,9±0,26 (1,53-3,01)	>0,05
3. 33-36^{+6}	1,76±0,09 (0,86-2,66)	1,9±0,18 (1,53-2,15)	>0,05

ACM (RI)

Vârsta gestaţională s.a.	Lotul $_1$ (n_1=111)	Lotul $_0$ (n_0=116)	p
	MediaRI ±valoarea de sus şi cea de jos	Media RI±valoarea de sus şi cea de jos	
total	0,75±0,09 (0,56-0,94)	0,84±0,04 (0,72-0,95)	>0,05
1. <28	0,7±0,13 (0,59-0,94)	0,82±0,03 (0,78-0,86)	>0,05
2. 28-32^{+6}	0,75±0,07 (0,56-0,91)	0,85±0,04 (0,77-0,94)	>0,05
3. 33-36^{+6}	0,76±0,09 (0,57-0,91)	0,83±0,05 (0,72-0,95)	>0,05

ACM RCP (PI)

Vârsta gestaţională s.a.	Lotul $_1$ (n_1=111)	Lotul $_0$ (n_0=116)	$p_{1,0}$
	MediaRCP PI ±valoarea de sus şi cea de jos	Media RCP PI±valoarea de sus şi cea de jos	
total	1,06±0,64 (0,03-2,52)	1,96±0,51 (0,67-3,75)	>0,05
1. <28	0,58±0,76 (0,05-2,09)	1,8±0,4 (1,38-2,54)	>0,05
2. 28-32^{+6}	0,89±0,6 (0,03-2,12)	1,92±0,6 (0,67-3,75)	>0,05
3. 33-36^{+6}	1,23±0,6 (0,12-2,52)	2,01±0,4 (1,1-2,85)	>0,05

ACM RCP (RI)

Vârsta gestaţională s.a.	Lotul $_1$ (n_1=111)	Lotul $_0$ (n_0=116)	p
	MediaRCP RI ±valoarea de sus şi cea de jos	Media RCP RI±valoarea de sus şi cea de jos	
total	0,97±0,29 (0,49-1,74)	1,36±0,51 (0,94-1,91)	>0,05
1. <28	0,78±0,42 (0,5-1,63)	1,22±0,2 (1,07-1,65)	>0,05
2. 28-32^{+6}	0,89±0,27 (0,5-1,47)	1,34±0,21 (0,94-1,85)	>0,05
3. 33-36^{+6}	1,04±0,27 (0,49-1,74)	1,39±0,2 (0,95-1,91)	>0,05

Anexa 7.

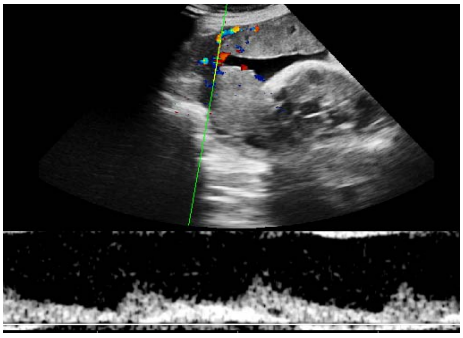
Corelarea indicatorilor velocimetrici patologici pe ACM cu gradul de insuficienţă circulatorie diagnosticată prenatal

Total n=111	Gradul IC					
	0	IA	IB	II	III	Total
PI <5%	2 (1,8±1,26%)	3 (2,7±1,54%)	6 (5,4±2,15%)	14 (12,6±3,15%)	19 (17,1±3,57%)	44 (39,6±4,64%)
RI<5%	4 (3,6±1,77%)	3 (2,7±1,54%)	7 (6,3±2,31%)	14 (12,6±3,15%)	19 (17,1±3,57%)	47 (43,2±4,70%)
Pseudonor-malizare	0	0	0	0	6 (5,4±2,15%)	6 (5,4±2,15%)
RCP<1 (PI)	0	1 (0,9±0,89%)	10 (9,0±2,72%)	20 (18,0±3,65%)	25 (22,5±3,96%)	56 (50,5±4,75%)
RCP<1 (RI)	0	1 (0,9±0,89%)	14 (12,6±3,15%)	20 (18,0±3,65%)	25 (22,5±3,96%)	60 (54,1±4,73%)

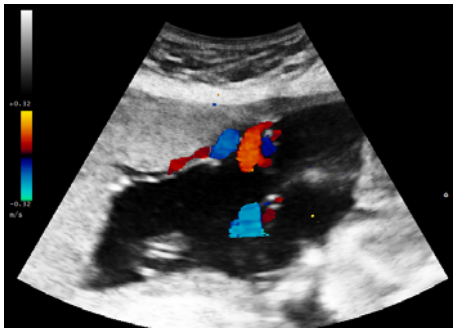
Anexa 8

Modificările macro- şi microscopice ale anexelor fetale în retardul de creştere intrauterină

a.



a.



b.

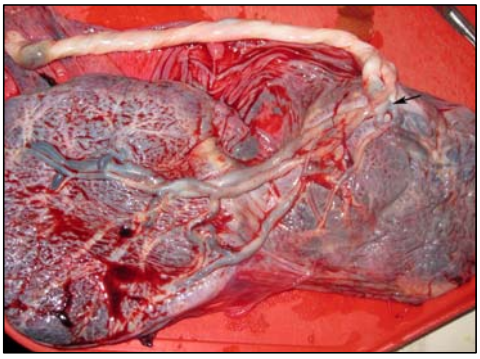


Fig. A 8.1 Complex placentar bilobat cu inserție periferică (→) de cordon şi rețea vasculară ectaziată tensionată a corioamnionului placentar. a. *Tablou ecografic. b. Macropreparat.*

b.

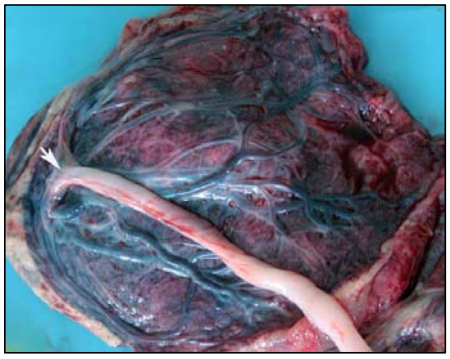
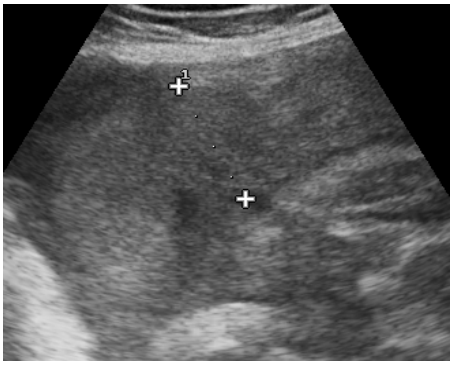


Fig. A 8.2 Hipoplazie a discului placentar asociat cu inserție marginală (→) de cordon. a. *Tablou ecografic. b. Macropreparat.*

a.



b.

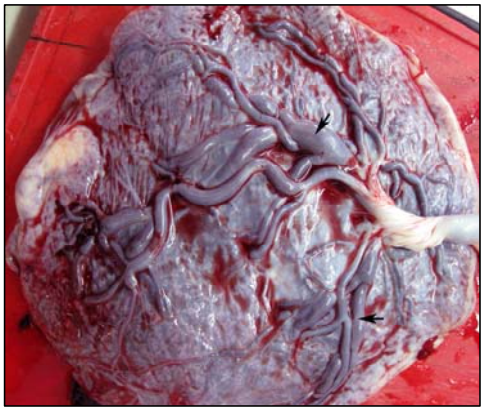
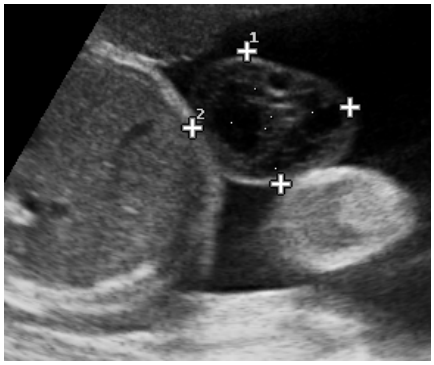


Fig. A 8.3 Ectazii (→) ale vaselor venoase ale corioamnionului placentar, infarcte unice.
a. *Tablou ecografic. b Macropreparat.*

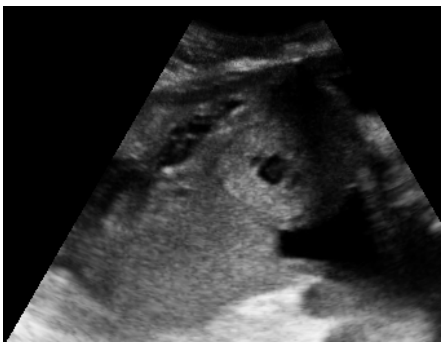
a.



b.

Fig. A 8.4 Cordonul ombilical: ectazie hipertensivă a vaselor arteriale (a) comparativ cu vena (b) ombilicală.
a. *Tablou ecografic. b Macropreparat.*

a.



b.

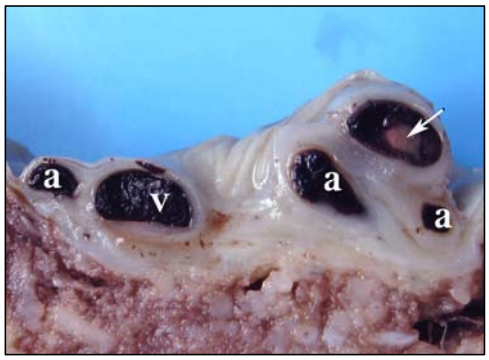


Fig. A 8.5 Cordonul ombilical: ectazie hipertensivă a venei (v) cu prezenţa unui tromboembol (→) în lumen, aspect fisurat al arterei (a) a. *Tablou ecografic. b Macropreparat.*

a.

b.

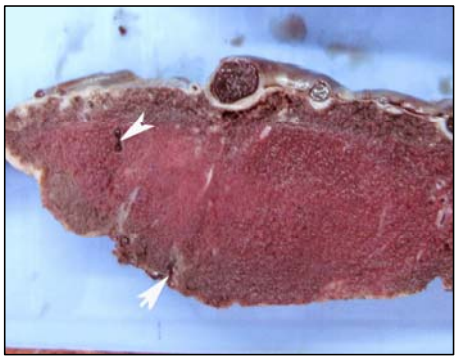
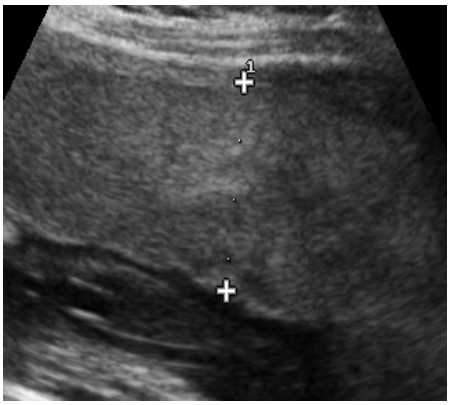


Fig. A 8.6 Aspect de ansamblu al parenchimului placentar. Microanevrisme (→) intracotilidoniene în zona bazală. a. *Tablou ecografic. b Macropreparat.*

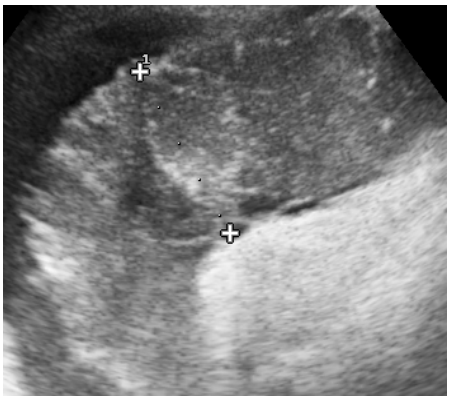
a.



b.

Fig. A 8.7 Macroanevrisme interviloase cu stază (→) în zona bazală.
a. *Tablou ecografic. b Macropreparat.*

a.



b.

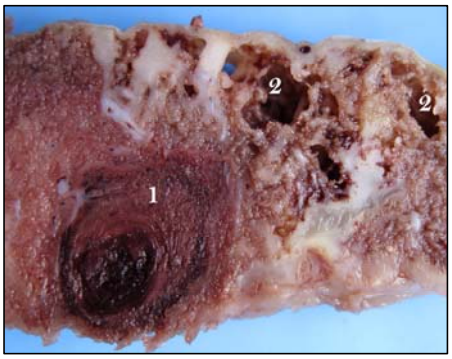
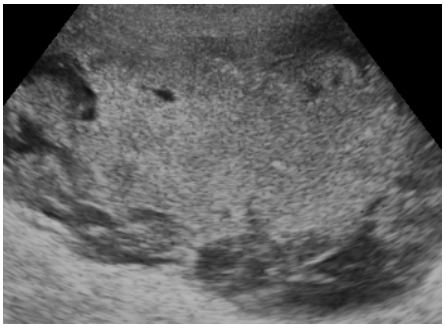


Fig. A 8.8 Infarct placentar în baza unui tromb intracavernos (1) asociat cu anevrisme cavernoase în zona perifocală.
a. *Tablou ecografic. b Macropreparat.*

a.

a.

b.



b.

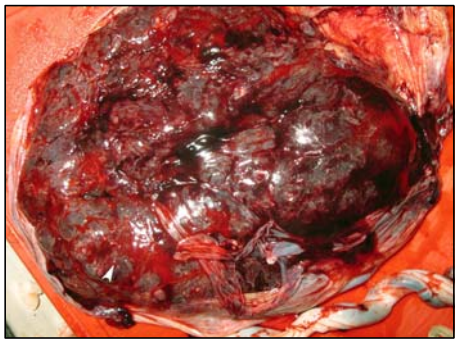


Fig. A 8.9 Aspect de ansamblu al suprafeței materne a discului placentar. Microcalcinoză (→) dispersă în membrana deciduală bazală.
a. *Tablou ecografic. b Macropreparat.*

Fig. A 8.10 Infarct ischemic (→) în zona bazală cu implicarea membranei bazale.
a. *Tablou ecografic. b Macropreparat.*

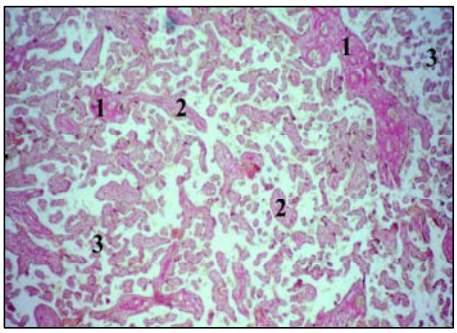


Fig. A 8.11 Aspect microscopic al ramificației sincrone coriovilozitare cu spații interviloase identice la 35-36 s.a.: 1-tronculare;2-intermediare; 3-terminale. × 25.*Colorație van Gieson.*

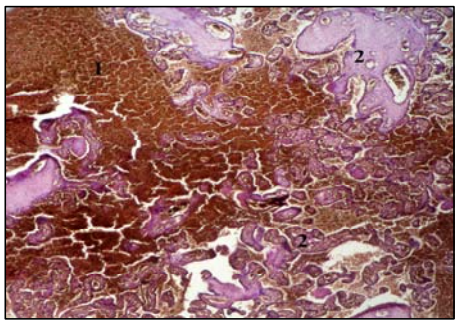


Fig. A 8.12 Aspect microscopic al dereglărilor circulatorii utero-placentare: 1-stază inerviloasă focală; 2-discronoză a corionului vilos la 32s.a. × 25. *Coloratie* H&E.

a

b

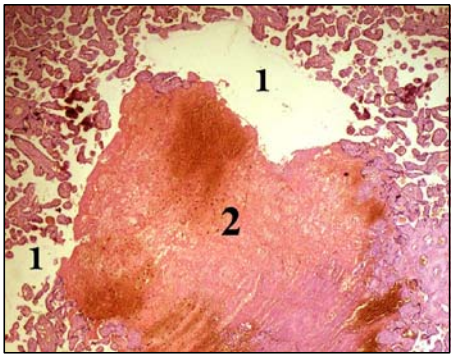


Fig. A 8.13 Anevrism intervilos (1) cu prezența trombului parțial stratificat (2) şi obliterarea parțială a lumenului
a. *Tablou ecografic. b . Micropreparat ×25.* Colorație H&E

a.

b.

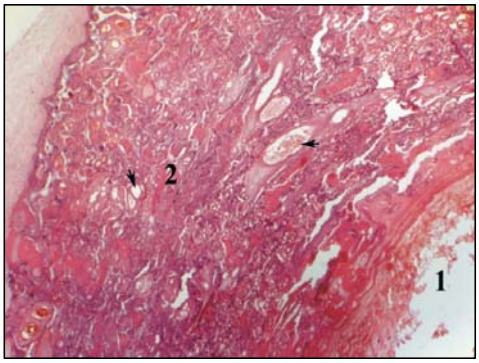
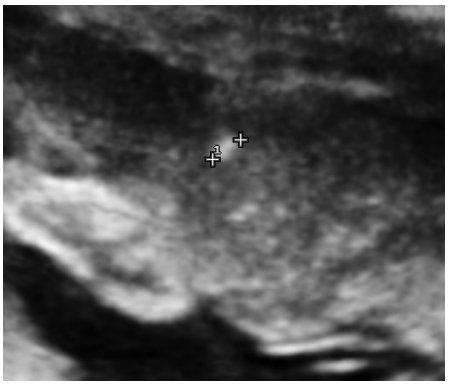


Fig. A 8.14 Anevrism intervilos (1) cu prezența atelectazei interviloase pseudoinfarctice (2) şi prezența ectaziilor vasculare venoase a corionului vilar *Tablou ecografic. b . Micropreparat* ×25. Colorație H&E

b.

a.



b.

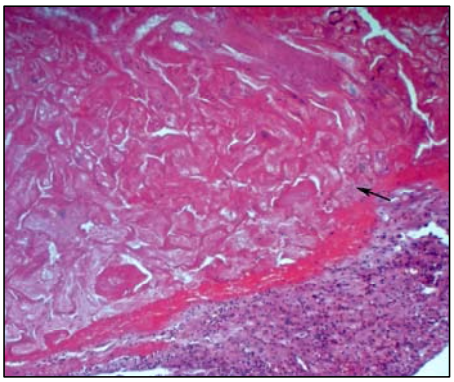


Fig A 8.15 Infarct ischemic în zona bazală
a. *Tablou ecografic. b . Micropreparat* ×25. Colorație H&E.

b.

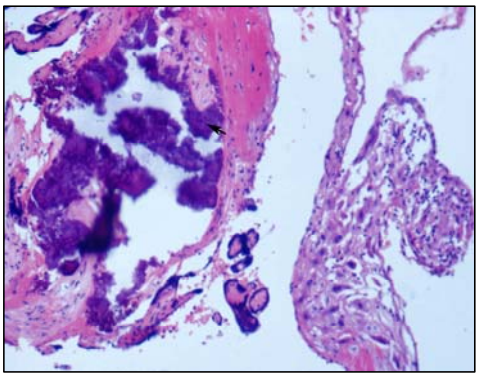


Fig. A 8.16 Calcinoză focală cu implicarea spațiilor și vilozităților coriale
a. Tablou ecografic. b . Micropreparat ×25. Colorație H&E.

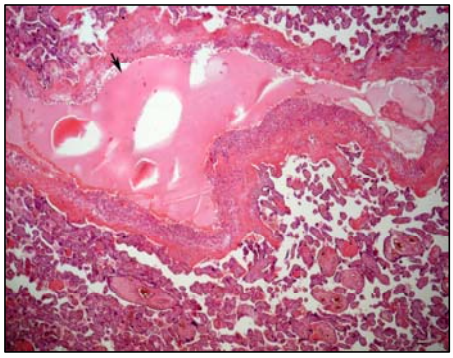


Fig.A 8.17 Chist (→) al septului placentar, ectazia vaselor corionului vilar intermediar şi troncular. ×25. Colorație H&E.

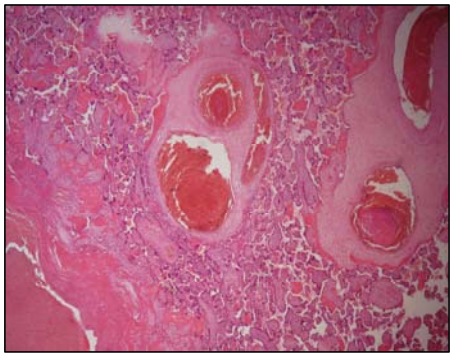


Fig. A 8.18 Tromboemboli în rețeaua vasculară ectaziată a corionului vilar troncular adiacent cavernelor hipertensive. ×25. Colorație H&E.

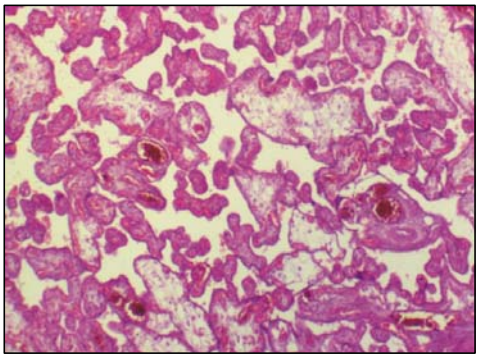


Fig.A 8.19 Predominarea vilozităților intermediare cu migrarea vaselor spre periferie şi hidropizia stromei×100. Colorație H&E.

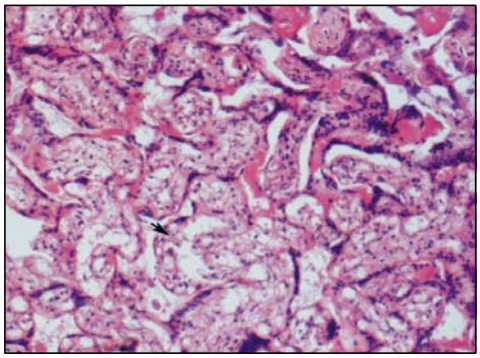


Fig. A 8.20 Proliferarea sincițiului în muguri cu neoformarea unor microvilozități compensatorii×100. Colorație H&E.

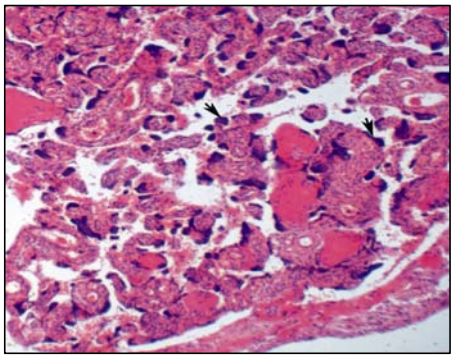


Fig. A 8.21 Accentuarea reacţiilor sclerogene la nivel de stromă vilozitară cu o discordanţă a circulaţiei interviloase. ×100. Coloraţie H&E.

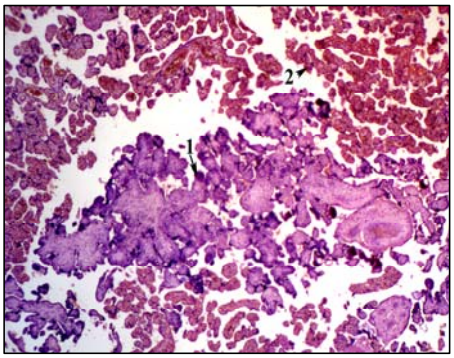


Fig. A 8.22 Aspecte de ansamblu a corionului vilar: 1- Vilozităţi mortificate afuncţionale; 2 - angiomatoză a corionului vilar perifocal. ×75.

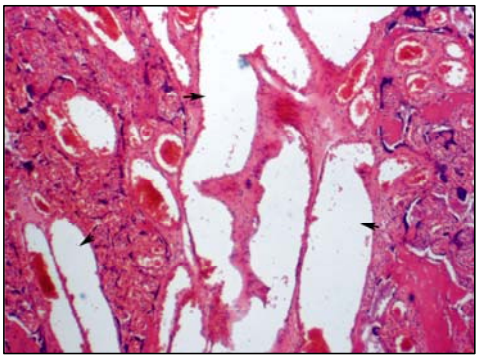


Fig. A 8.23 Ectazii varicoase ale reţelei venoase la nivelul vilozităţilor intermediare cu prezenţa unor microtrombi eritrocitari. ×100. Coloraţie H&E.

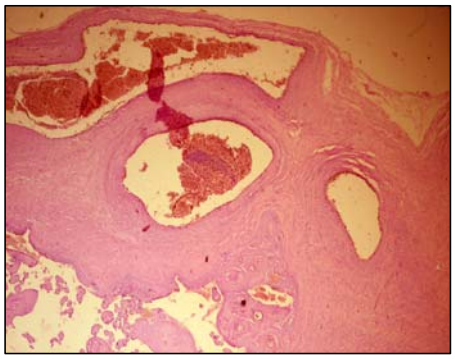


Fig. A 8.24 Membrana corioamnională placentară: dilatare arterio-venoasă a reţelei vasculare. ×75 Coloraţie H&E.

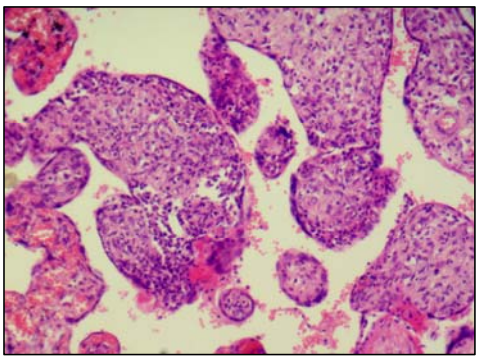


Fig. A 8.25 Vilită terminală şi intermediară infiltrativă proliferativ-microerozantă. ×100. Colorație H&E.

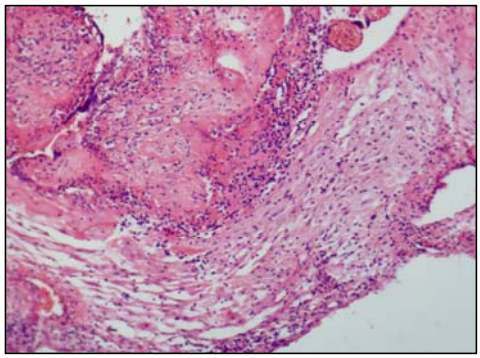


Fig. A 8.26 Vilită de ancoră cu intervilită fibrino-celulară. ×100. Colorație H&E.

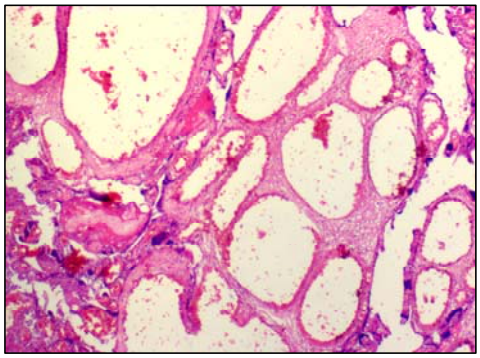


Fig. A 8.27 Hemangiom cavernos corio-vilos ×100. Colorație H&E.

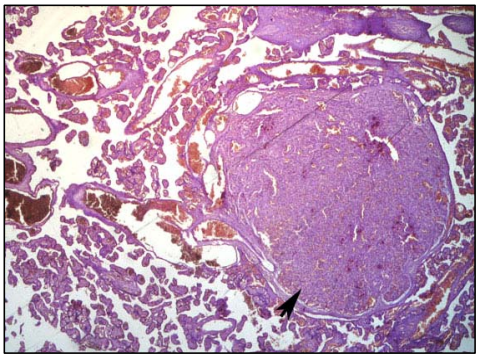


Fig. A 8.28 Hemangiom capilar corio-vilos cu ectazii anevrismale ale vaselor corionului vilar intermediar ×100. Colorație H&E.

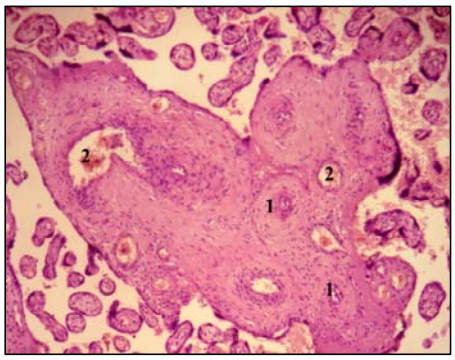


Fig. A 8.29 Angiopatie hipertrofico-stenozantă arterială la nivelul vilozităţilor tronculare de ordinul II. ×100. Colorație H&E.

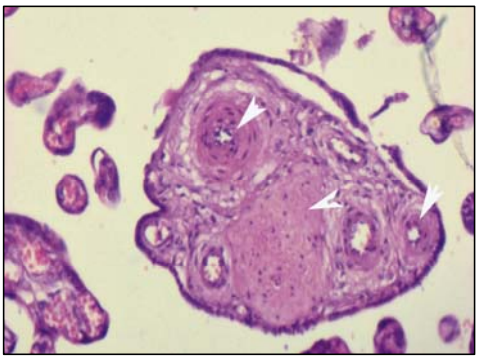


Fig. A 8.30 Angiopatie hipertrofico-obliterantă a vilozităţilor coriale intermediare. ×100. Colorație H&E.

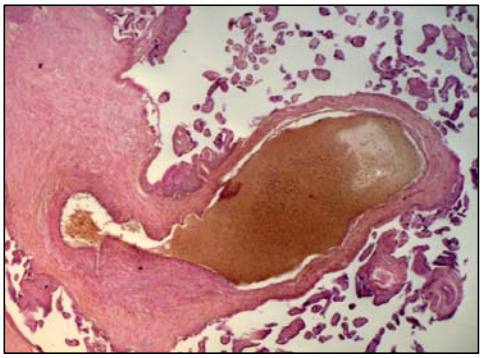


Fig. A 8.31 Anevrism gigant al vasului venos a vilozității tronculare × 100. Colorație H&E.

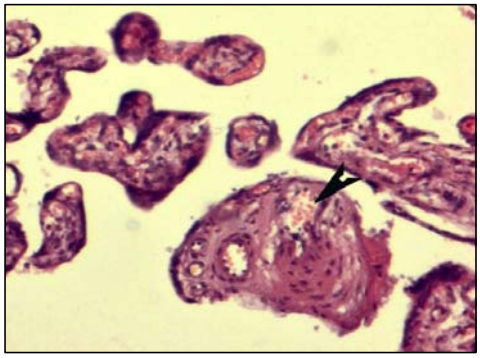
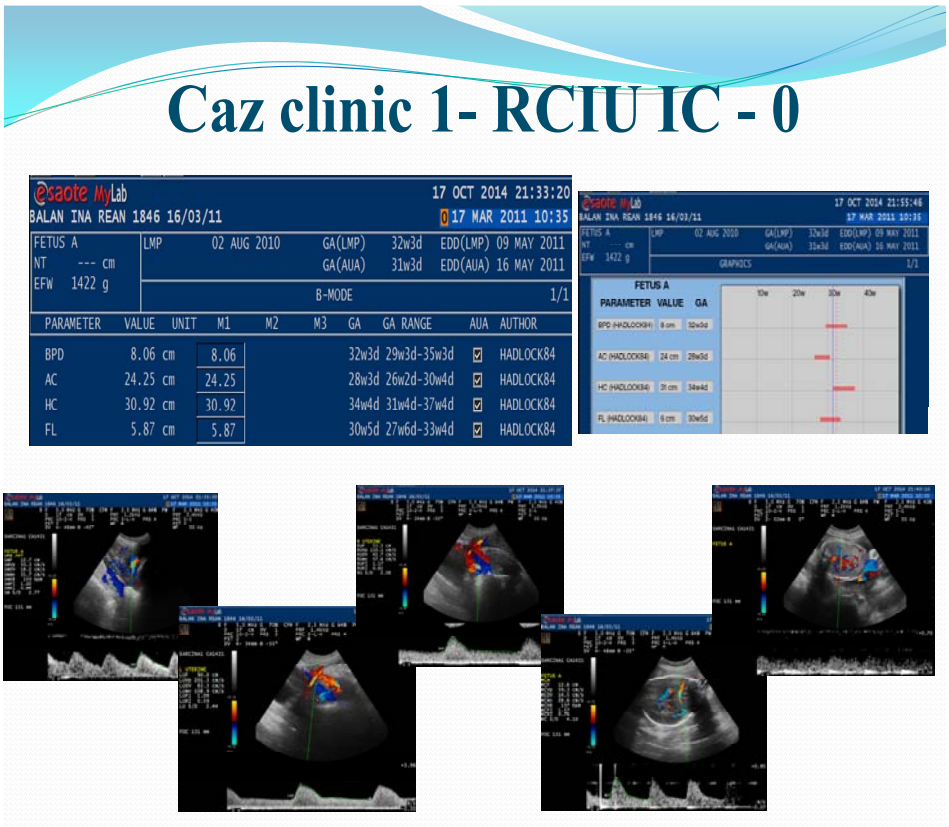
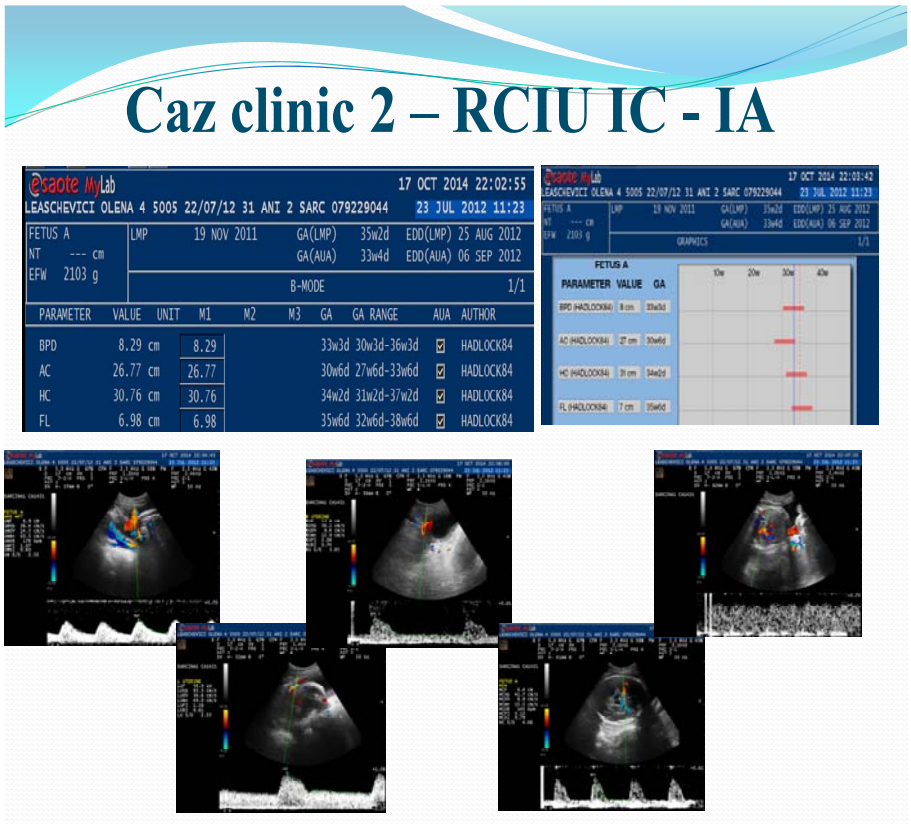


Fig. A 8.32 Microanevrism al unui vas arterial vilozitar ×100. Colorație H&E.

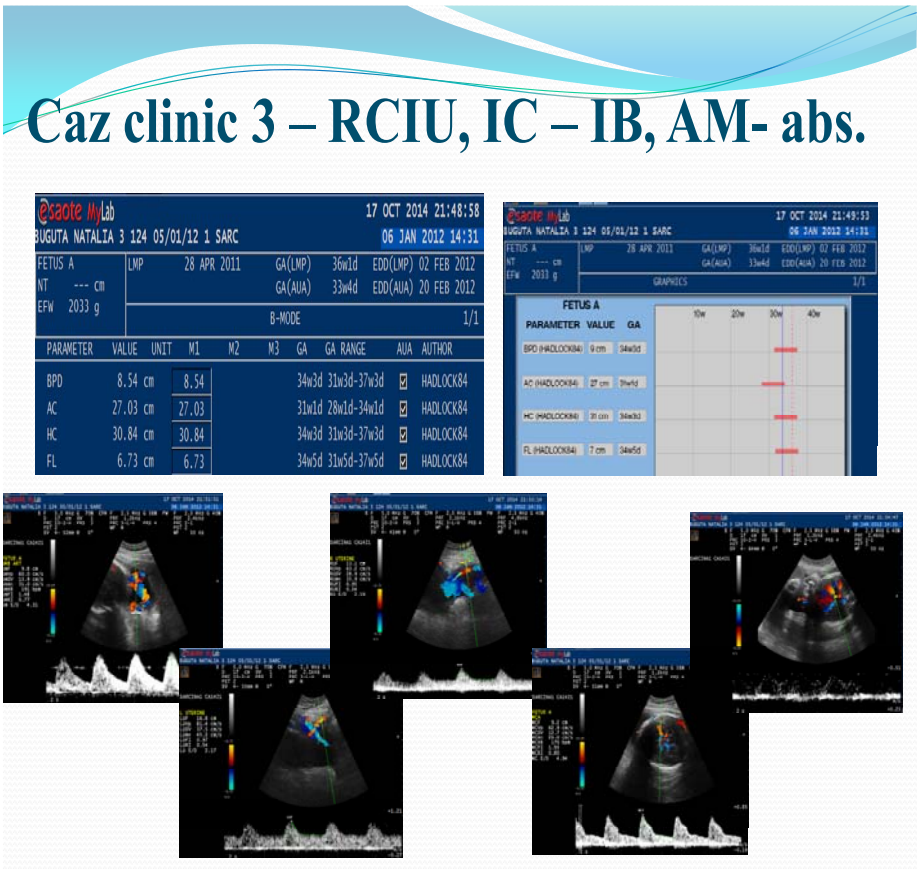
Anexa 9. Acte de implementare



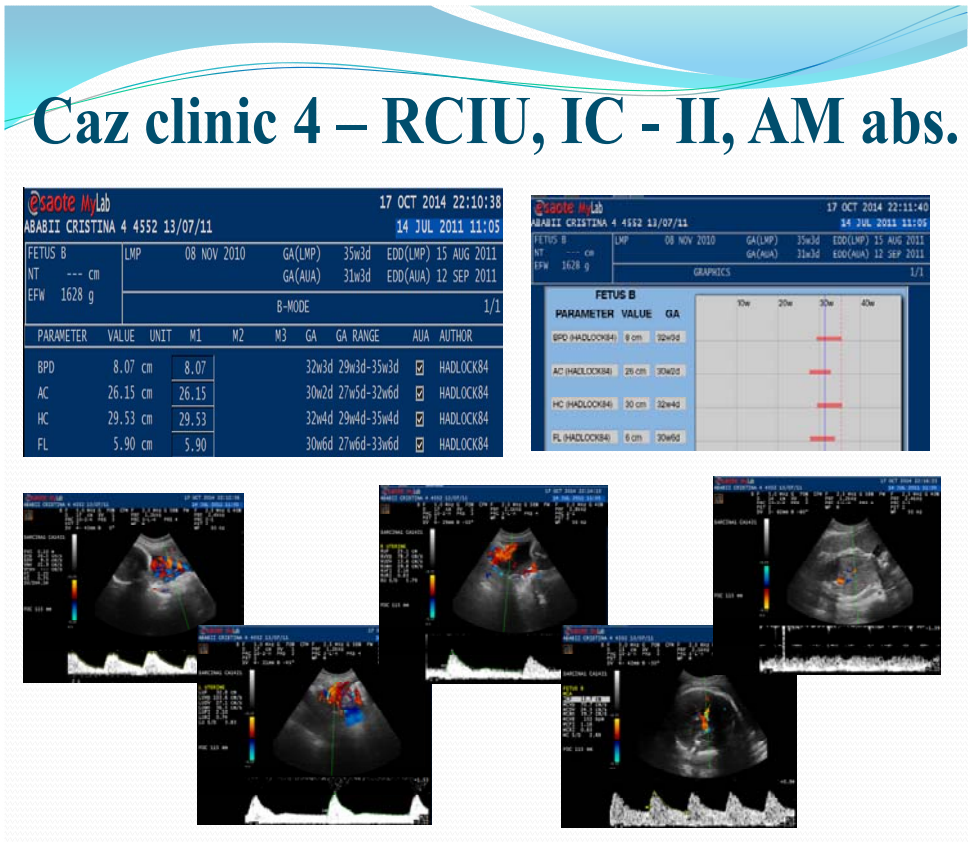
Pacienta 1. 32 s.a., 32 ani, funcţionară publică, III sarcină, I naştere, prezenţă patologiei renale, anemiei, AOA – avort sponan, preeclampsie severă. A fost diagnosticat RCIU asimetric: CA <3%, MEF 1422 g (<3%). Studiul hemodinamic a constatat IC de gradul 0. Placenta localizată posterior, gradul de maturizare I. Indice amniotic 115 mm – volum normal. S-a efectuat operaţie cezariană planică. A fost extras băiat, scorul Apgar 7-8, internat în secţia RTI, examenul nou-născutului – fără particularităţi patologice.



Pacienta 2. 35 s.a., 31 ani, casnică, II sarcină, II naştere, prezenţa anemiei şi preeclampsiei severe. A fost diagnosticat RCIU asimetric: CA <3%, MEF 2103 g (9%). Studiul hemodinamic a constatat IC de gradul IA. Placenta localizată posterior, gradul de maturizare II. Indice amniotic 189 mm – volum normal. S-a efectuat operaţia cezariană în mod urgent. S-a extras o fetiţă, scorul Apgar 7-7, internată în secţia RTI, examenul nou-născutului – fără particularităţi patologice.

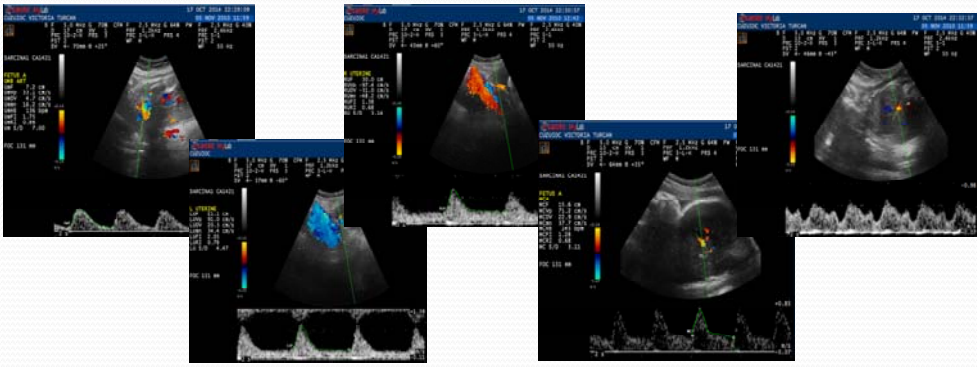


Pacienta 3. 36 s.a., 22 ani, casnică, I sarcină, I naşter, prezentă obezitatea şi preeclampsiea severă. S-a diagnosticat RCIU asimetric: CA <3%, MEF 2030 g (<3%). Studiul hemodinamic a constatat IC de gradul IB. Placenta localizată anterior, gradul de maturizare II. Indice amniotic 79 mm– volum normal. S-a efectuat operaţie cezariană în mod urgent. A fost extrasă o fetiţă, scorul Apgar 7-7, internată în secţia RTI, examenul nou-născutului – fără particularităţi patologice.



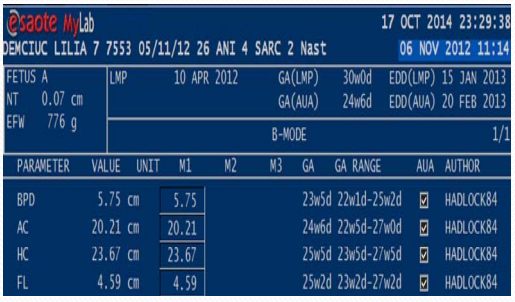
Pacienta 4. 35 s.a., 22 ani, funcţionară publică, I sarcină, I naştere, fără patologie obstetrical. S-a diagnosticat RCIU simetric: CA <3%, MEF 1628 g (<3%). Studiul hemodinamic a constatat IC de gradul II. Placenta localizată anterior, gradul de maturizare I. Indice amniotic 78 – oligoamnios. S-a efectuat operaţie cezariană planică. A fost extrasă o fetiţă, scor Apgar 7-8, internată în secţia RTI, a fost constatată hipoglicemia, în rest, fără particularităţi patologice.

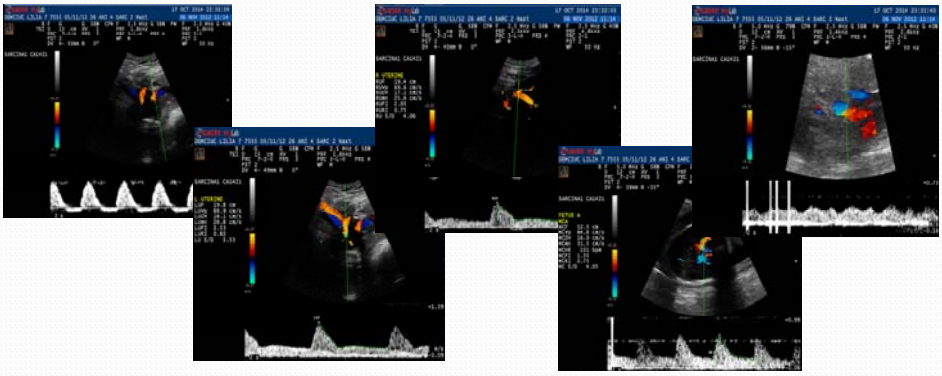
Caz clinic 5 – RCIU IC - II, AM



Pacienta 5. 34 s.a., 36 ani, funcţionară publică, V sarcină, III naştere, prezenţa AOA – avort spontan, preeclampsie severă. S-a diagnosticat RCIU a fătului asimetric: CA <3%, MEF 1879 g. (5%). Studiul hemodinamic a constatat IC de gradul II, ACM (IP) şi (IR) – valori reduse, RCP subunitar. Placenta localizată posterior, gradul de maturizare II. Indice amniotic 87 – volum normal. S-a efectuat operaţie cezariană în mod urgent. S-a extras un băiat, scor Apgar 7-8, internat în secţia RTI, examenul nou-născutului – fără particularităţi patologice.

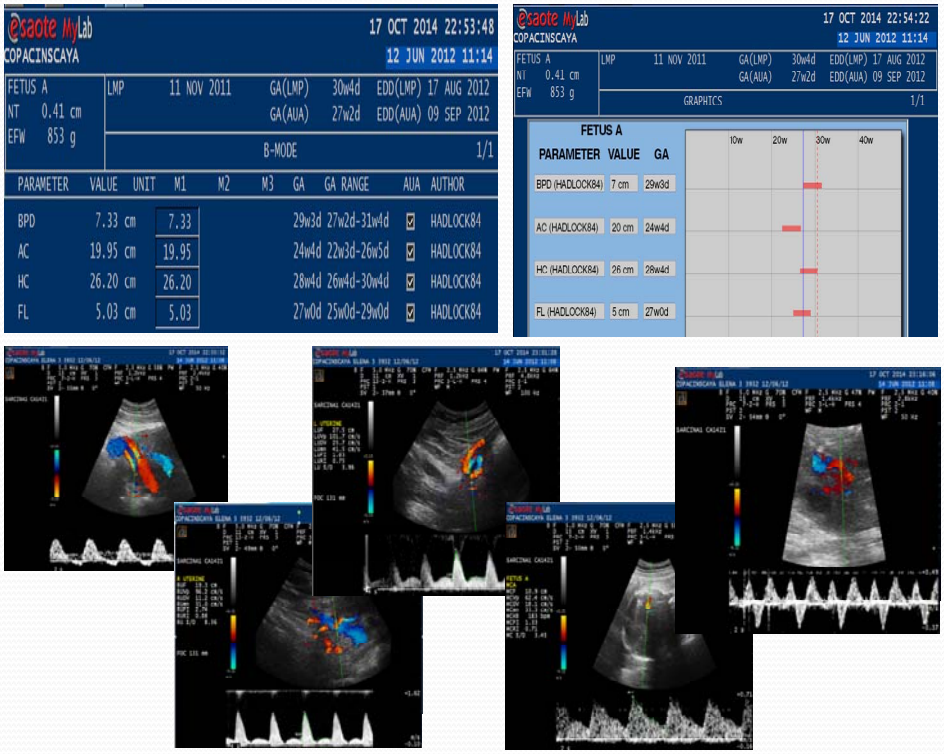
Caz clinic 6 – RCIU, IC - III, DV-N



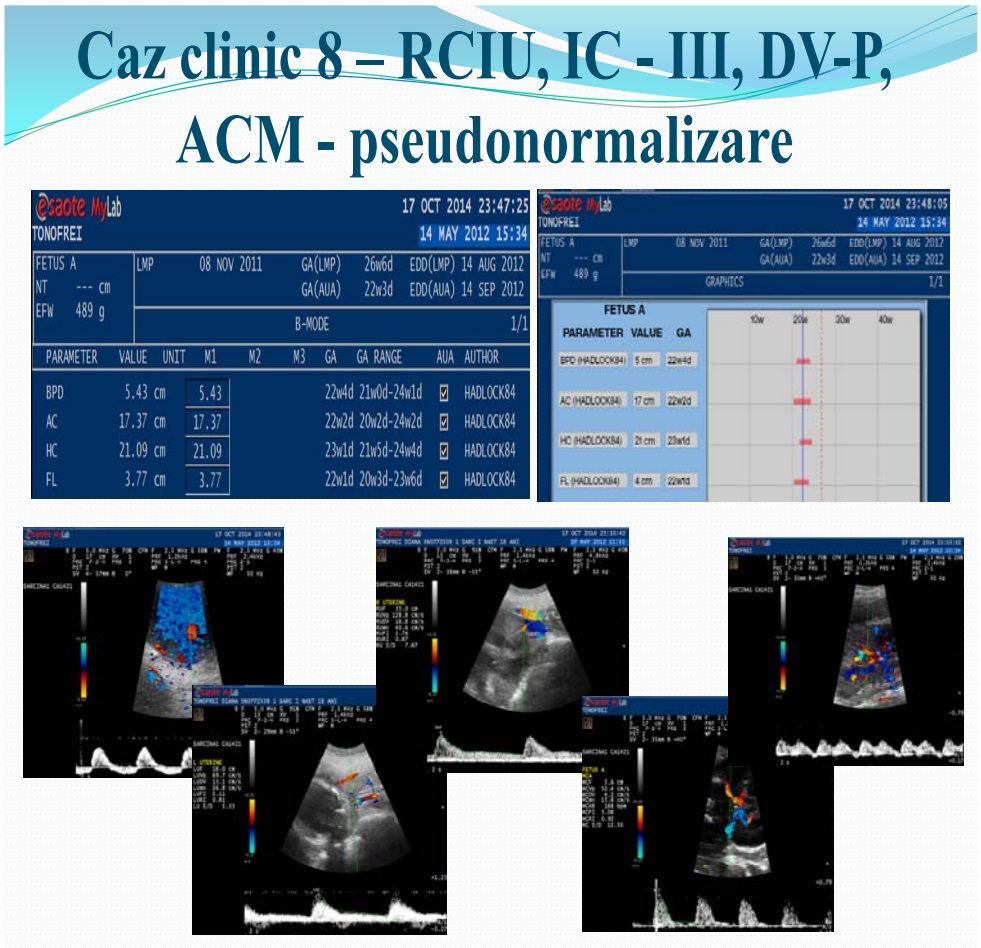


Pacienta 6. 30 s.a., 26 ani, casnică, IV sarcină, II naştere, prezenţa infecţiei intrauterine, AOA – 2 avorturi medicamentoase. S-a diagnosticat RCIU a fătului simetric: CA <3%, MEF 778 g (<3%). Studiul hemodinamic a constatat IC de gradul III, ACM (IP) şi (IR) – valori reduse, RCP subunitar. Placenta localizată anterior, gradul de maturizare I. Indice amniotic 26 mm – oligoamnios. S-a efectuat operaţie cezariană în mod urgent. S-a extras o fetiţă, scor Apgar 6-7, internată în secţia RTI, a fost diagnosticat SDR grad mediu cu suport respirator <3 zile, AM decompensată, EUN, hipoglicemie, sepsis neonatal precoce.

Caz clinic 7 – RCIU, IC - III, DV-P



Pacienta 7. 30 s.a., 32 ani, muncitoare, I sarcină, I naştere, fără afecţiuni patologice. S-a diagnosticat RCIU a fătului simetric: CA <3%, MEF 853 g (<3%). Studiul hemodinamic a constatat IC de gradul III, ACM (IP) şi (IR) – valori reduse, RCP subunitar, DV – flux revers. Placenta localizată anterior, gradul de maturizare 0. Indice amniotic 10mm – oligoamnios. S-a efectuat operaţie cezariană planică. A fost extrasă o fetiţă, scor Apgar 5-6, internată în secţia de RTI. După naştere s-a constatat prezenţa SDR grav, suport respirator >3 zile, AM decompensată, EUN, sepsis neonatal precoce, pneumonie, hipotensiune arterială.



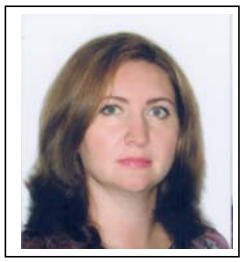
Pacienta 8. 27 s.a., 18 ani, casnică, I sarcină, I naştere. Prezenţa anemiei. S-a diagnosticat RCIU a fătului simetric: CA <3%, MEF 489 g (<3%). Studiul hemodinamic a constatat IC de gradul III, ACM (IP) şi (IR) – valori sporite, RCP supraunitar, DV – flux revers, pseudonormalizare a ACM. Placenta localizată posterior, gradul de maturizare 0. Indice amniotic 24 mm – oligoamnios. S-a decis inducerea naşterii per vias naturalis. A fost constatat decesul antenatal.

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări şi realizări ştiinţifice. Conştientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Fuior-Bulhac Liliana

CURRICULUM VITAE



Numele: Fuior-Bulhac

Prenumele: Liliana

Data şi locul naşterii: 19 septembrie 1973, mun. Chişinău, Republica Moldova

Cetăţenia. Republica Moldova

Studii superioare:

1990 – 1996, Universitatea de Stat de Medicina şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, facultatea de medicină generală.

1996-1997, Internatura la specialitatea cardiologie în cadrul Institutului de Cardiologie, RM. 1998-2001 Masteratului în Cardiologie, Cardiochirurgie şi Anesteziologie în Cardiochirurgie, Torino, Italia.

2004 septembrie-2005 februarie – specializarea primară cu competenţă în ecografia generală pe baza Catedrei de Perfecţionare al Medicilor USMşiF N. Testemiţanu, or. Chişinău.

2006- 2008 – rezidenţiatul în Medicina Generală la baza USMşiF N. Testemiţanu, or. Chişinău

Studii de doctorat. 2010-2013 doctorant fără frecvenţă al USMşiF N. Testemiţanu, or. Chişinău cu tema "Evaluarea ecografică a retardului de creştere intrauterină a fătului"

Domenii de interes ştiinţific. Imagistică medicală, optimizarea examenului şi protocolurilor ecografice.

Activitatea profesională. 1997-2008, medic cardiolog, colaborator ştiinţific inferior în secţia cardiologie pediatrică al IMSP al Institutului de Cardiologie. 2005-2007 medic ecografist la clinica privată „Modus Vivendi”, 2005-2008 – clinica privată „Calmed”, 2006 până în prezent la IMSP IMşiC, secţia Perinatologia cu US, 2007-2013 clinica privată „Excellence”, 2010 până în prezent clinica privată „Pro Diagnostic” or. Ungheni, 2013 până în prezent clinica "Extramed".

Participări în proiecte ştiinţifice (în calitate de executant):

Proiectului moldo-elveţian „Modernizarea sistemului perinatologic în Republica Moldova”, faza a 2-a (2008-2011).

Participări la foruri ştiinţifice. Total 31 foruri ştiinţifice. Peste hotare – 12. Conferinţe internaţionale – 20.

Lucrări ştiinţifice. Total – 19, din ele: manualul „Ecografia în obstetrică : Noţiuni generale” V. Cotorcea, L. Fuior-Bulhac, elaborat în cadrul proiectului moldo-elveţian „Modernizarea

sistemului perinatologic în Republica Moldova", faza a 2-a (2008-2011); 10 articole în reviste ştiinţifice recenzate (dintre care 6 fără coautori) şi 8 teze la conferinţe ştiinţifice internaţionale şi cu participare internaţională.

Apartenenţa la societăţi/asociaţii ştiinţifice naţionale, internaţionale:

Societatea de Ultrasonografie în Medicină şi Biologie din Republica Moldova.

International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, membru.

Cunoaşterea limbilor: româna (fluent), rusa (fluent), italiana (fluient), engleza (bine), franceza (bine).

Datele de contact: tel. 069178781, mail: fuior@starnet.md